

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 141

INTOXICATION AU DIMETHYL SULFATE

A propos de 13 observations

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Henry ROUX

né le 22 Novembre 1947

à VILLIERS-SUR-MARNE (Val-de-Marne)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 141

INTOXICATION AU DIMETHYL SULFATE

A propos de 13 observations

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 12 Avril 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

HENRI ROUX

né le 21 Novembre 1947

https://archive.org/details/IA41554225_0022

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 141

INTOXICATION AU DIMETHYL SULFATE

A propos de 13 observations



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Henry ROUX

né le 22 Novembre 1947

à VILLIERS-SUR-MARNE (Val-de-Marne)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARRÉL

Année 1977 - N° 347

INTOXICATION AU DIMETHYL SULFATE

A propos de 13 observations



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 13 Avril 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Henry ROUX

né le 22 Novembre 1947

à VILLERS-SUR-MARNE (Val-de-Marne)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD.



Président de l'Université : Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président : Professeur ELBAZ E.



Secrétaire Général : M. RAMBAUD J.



UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR.

ALEXIS CARREL : Professeur R. MORNEX

GRANGE-BLANCHE : Docteur SALLE B. (Maître de Conférences Agrégé)

LYON-NORD : Docteur NEIDHARDT J.P. (Maître de Conférences Agrégé)

SUD-OUEST : Professeur NORMAND J.

BIOLOGIE HUMAINE : Docteur REVILLARD (Maître de Conférences Agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Docteur MORGON A. (Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Professeur BIZOLLON C.A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Professeur COMBET E.

PHYSIQUE : Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE : Professeur GINET R.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Mlle. le Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Professeur GALLET - Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE : M. MONNET Guy - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Professeur GUSAKOW M.

U.E.R. DE MECANIQUE : Professeur COMTE-BELLIOT Geneviève.

A MES PARENTS,

"Je vivrai comme je pense,

pour ne pas avoir, un jour, à penser comme j'ai vécu".

A CATHERINE,

A MES AMIS ET AMIE,

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur L. ROCHE

Assesseurs : Monsieur le Professeur P. GALY

Monsieur le Professeur Agrégé M. PAUPERT-RAVAULT

Monsieur le Professeur Agrégé G. PROST

A MES PARENTS,

*qui ont toujours eu le souci de mon avenir et pour qui
ce travail est l'aboutissement de longues études où se
mélèrent incertitudes et joies.*

*J'espère, en présentant cette Thèse, avoir réalisé les espoirs
que vous aviez mis en moi. Qu'elle soit la récompense de
vos efforts, le témoignage de tout mon amour filial et de
ma profonde gratitude.*

A CATHERINE,

*qui a largement contribué à ce travail. Avec mon affection
et ma reconnaissance.*

A MES FRERES ET SOEUR,

A TOUTE MA FAMILLE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur L. ROCHE

*Nous le prions de bien vouloir trouver ici
l'expression de notre profond respect et le
témoignage de notre reconnaissance pour la
bienveillance de son accueil, l'intérêt porté
à notre travail, et le grand honneur qu'il
nous fait en acceptant la présidence de cette
Thèse.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P. GALY

Monsieur le Professeur M. PAUPERT-RAVAULT

Monsieur le Professeur G. PROST

*Ils nous ont fait l'honneur de juger notre
travail ; nous les prions de trouver ici
l'expression de notre profonde reconnaissance.*

A

MADAME LE DOCTEUR V. VINCENT

*Nous avons eu le plaisir de travailler à ses côtés.
Nous avons apprécié sa bienveillance et sa confiance
à notre égard.*

*Nous garderons un bon souvenir des années passées
dans son Service.*

*Nous lui exprimons ici notre reconnaissance et notre
fidèle attachement.*

ET

MONSIEUR LE DOCTEUR M. GALLET

*Nous avons fait sa connaissance à la suite de l'une
de nos intoxications.*

*Nous avons apprécié sa gentillesse et son sens des
relations humaines.*

*Pour l'aide et les conseils qu'il nous a prodigués
au cours de ce travail, qu'il nous soit permis de
lui exprimer notre gratitude.*

A Monsieur le Docteur J. DITER

Monsieur le Docteur P. QUELIN

*Médecins du travail,
pour leur aide et leur coopération.*

A mes Amis.

A la "CORPO",

*à tous et à toutes, avec mes remerciements.
Ces quelques années sont de celles que l'on
n'oublie pas.*

I N T R O D U C T I O N

Chaque année, le Centre Anti-poisons de LYON (DR. V. VINCENT) est sollicité par téléphone, par lettre ou lors de consultations pour solutionner des problèmes toxicologiques nombreux et variés. Bien que les médicaments, souvent détournés de leur usage propre, soient en cause dans la majeure partie des cas (60 % des demandes), les intoxications professionnelles prennent une relative importance (3 %). En effet, si le pourcentage annuel par rapport à l'ensemble des demandes reste à peu près le même d'une année à l'autre, leur nombre ne cesse de s'accroître comme le montre ce tableau :

Année	Nombre d'appels	Nombre d'Intox. Prof.	Pourcentage
1973	5720	176	3,06 %
1974	6200	196	3,16 %
1975	7451	264	3,42 %

En 1976, sur 4943 appels des 6 premiers mois de l'année (9300 au total), 149 concernent des intoxications professionnelles, soit 2,93 %.

Ces chiffres ne tiennent pas compte des demandes de prévention émanant de la part des industriels ou des médecins du travail. Le Centre doit en effet répondre à deux types de problèmes :

- Conduite à tenir d'urgence face à une intoxication professionnelle aigue (68 % des cas).
- Aide au diagnostic et au traitement face à une intoxication chronique (32 % des cas).

En Février 1976, le Centre Anti-poisons est contacté pour une intoxication aigue au Dimethyl sulfate. Bien que ce produit soit largement utilisé dans l'industrie chimique, peu de cas d'intoxication ont été signalés dans la littérature ces dix dernières années, et aucun au Centre de LYON depuis cinq ans. L'amélioration des conditions de travail et de la sécurité dans les entreprises a contribué à diminuer les risques d'exposition. Mais l'intoxication n'en demeure pas moins grave dans sa phase aigue, ses complications et ses séquelles.

Or, en moins d'une année, douze nouveaux cas sont venus s'ajouter au premier. Il nous a donc paru intéressant de reprendre, à partir de ces 13 observations, l'étude toxicologique et clinique de ce type d'intoxication.

Après un bref rappel historique et deux chapitres sur la toxicologie analytique et expérimentale du Dimethyl sulfate, l'exposé des observations permettra, par la suite, d'argumenter le tableau de l'intoxication aigue et chronique dressé à partir des différents cas relevés dans la littérature. Un dernier chapitre destiné à la prévention médicale et technique cloturera ce travail.

HISTORIQUE

Le Dimethyl sulfate est découvert et présenté en 1835 par **DUMAS** et **PELLIGOT**, puis préparé industriellement par **MONNET** dès 1895 (19) (10).

Son intérêt pour la méthylation des dérivés hydroxylés et aminés est mis en évidence en 1900 par **ULLMANN** et **WENNER** (32), et il remplace bien vite le Iodure de méthyle qui était jusqu'alors l'agent d'alcoylation le plus employé.

Par rapport à la plupart des agents de méthylation (chlorure et bromure de méthyle, méthanol...), son point d'ébullition élevé (188,8 °C) présente un double avantage :

- Réalisation de la méthylation dans des cuves à ciel ouvert et non en autoclave,
- Mise en action à pression ordinaire.

Mais sa toxicité et la virulence de son action ne sont pas encore connues.

Cependant dès 1902, **WEBER** rapporte trois cas d'intoxication aigue, dont deux mortels, survenus dans une usine allemande. En outre, il essaye d'expliquer la pathogénie du produit à partir d'expérimentation sur des lapins exposés au DMS selon différentes voies d'absorption (49). En 1903, **ULLMANN** édite les premières règles générales de prudence et de sécurité concernant la fabrication de ce produit. Il suggère que la méthylation soit effectuée dans des cuves fermées. **ERDMANN** en 1909 dans une longue étude (18), puis **ADAMS** et **CRIDLAND** (1) en 1910 analysent les troubles oculaires importants occasionnés par le produit.

Au cours de la Première Guerre Mondiale, mélangé à l'acide chlorosulfonique, il est utilisé comme gaz de combat, d'abord par les Allemands sous le nom de "D-Stoff" en Août 1915, puis par les Français sous la dénomination de "Rationite" en Septembre 1918 dans des obus et des grenades à main (14). En tant que gaz suffoquant et larmoyant, il est vite abandonné du fait de son hydrolyse rapide au contact de l'humidité atmosphérique et par conséquent dangereux pour l'utilisateur.

MOHLAU et **WACHTEL** en 1920 (34) (48), **STROTHMANN** en 1929 (42), **BALAZS** en 1934 (3), **DE GROSZ** en 1937 (20), **ANTONIOLI** en 1942 (2), et **MERKELBACH** en 1943 (32) rapportent quelques cas d'intoxications collectives, et essayent d'expliquer la physio-pathologie du produit. En 1947, la "Manufacturing Chemists Association" édite un important fascicule de quatorze pages qui traite des propriétés et des précautions nécessitées par l'utilisation et la manipulation du Dimethyl sulfate.

D'autres cas viennent enrichir la littérature avec les publications de TARA et Coll. (1954), LITTLER et Mc CONNEL (1955), DUVERNEUIL (1956), GAULTIER et Coll. (1960), ROCHE et Coll. (1962) ainsi que les expérimentations animales de GHIRINGHELLI et Coll. (1957-1958). Ce n'est qu'en 1966 que DRUCKREY et Coll. (9) établissent expérimentalement sur l'animal l'action cancérogène du Diméthyl sulfate.

C H A P I T R E I

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE DU DYMETHYL SULFATE

I – NOMENCLATURE - FORMULE

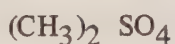
A - Nomenclature.

- Terminologie chimique française : Sulfate de diméthyle
- Terminologie anglo-saxonne : Dimethyl sulfate
- Synonymes : Sulfate de méthyl ou sulfate neutre de méthyl
Sulfate dimethylique

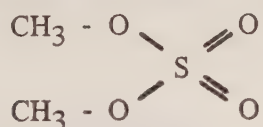
Les termes de Dimethyl sulfate et son abréviation DMS sont les plus souvent utilisés dans la littérature. Il sera donc dénommé ainsi tout au long de ce travail.

B - Formule chimique.

1 - Formule moléculaire :



2 - Formule structurale :



II – PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

A - Propriétés Physiques.

Le Dimethyl sulfate se présente sous la forme d'un liquide huileux et incolore.

1 - Odeur - Saveur :

D'odeur légère, peu caractéristique pour la majorité des auteurs, il aurait une odeur d'oignon pour d'autres (6).

Son goût serait celui de la menthe (32).

2 - Caractéristiques physiques :

Elles sont les suivantes : (6) (14) (30) (32) (36)

Masse molaire : 126,13

Point de fusion : - 31,8°C

Point d'ébullition : 188,5°C sous 760 mm Hg

88,8°C sous 27 mm Hg

76 °C sous 15 mm Hg

72,6°C sous 13 mm Hg

Densité d $_{4}^{20}$: 1,3322

Densité de vapeur : 4,35 (air = 1)

Tension de vapeur : 0,1 mm de mercure à 25°C

Points éclair : 83,3°C en coupelle fermée

115,6°C en coupelle ouverte

Limite d'explosivité : jamais rapportée.

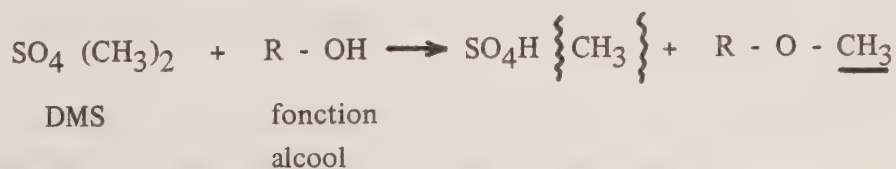
Volatilité : 25 cm³ / m³ (= 3,3 mg / l) à 20°C.

3 - Solubilité :

Il est peu soluble dans l'eau (2,8 % en poids à 18°C). Par contre il est miscible dans une solution hydro-alcoolique (20). Il est plus soluble dans divers solvants organiques qu'il ne l'est dans l'eau : acétone, dioxane, hydrocarbures aromatiques, alcool éthylique, éther éthylique . . .

B - Propriétés chimiques :

Ester des plus dangereux, le Diméthyl sulfate est actuellement un des meilleurs agents de méthylation dans l'industrie chimique. Il peut fixer successivement deux groupements alkyl (méthyle) sur une molécule organique selon la réaction d'alkylation ou d'alcoylation suivante :



Le premier groupe alkyl du DMS réagit avec les acides organiques à 120°C pour donner des esters avec de hauts rendements.

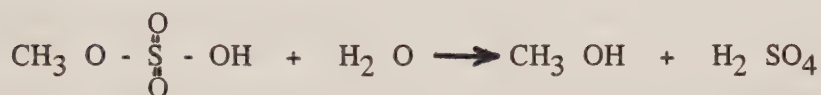
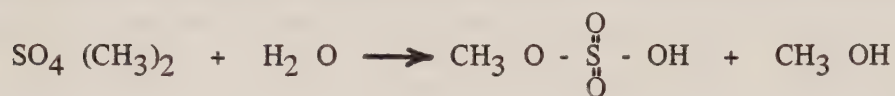
Le second groupe alkyl réagit à 200°C (26).

Dans les conditions normales d'emploi et en l'absence d'humidité, le Diméthyl sulfate est un produit stable (36). Il se décompose à des températures élevées avec émission d'oxyde de soufre.

Le Diméthyl sulfate s'hydrolyse facilement au contact de l'eau et même de l'humidité atmosphérique en formant de l'acide sulfurique et de l'alcool méthylique (30).



En fait, cette hydrolyse se fait de façon incomplète selon la réaction :



Il n'est pas corrosif en solution anhydre. La plupart des métaux ne sont pas attaqués par le produit à température ordinaire.

Cependant en présence d'humidité, l'acide libéré par cette hydrolyse est corrosif pour de nombreux métaux.

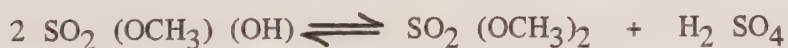
Le Diméthyl sulfate peut réagir vivement avec les produits oxydants et l'ammoniaque.

III – METHODES DE FABRICATION.

Il existe deux possibilités :

A - A partir de l'alcool méthylique.

Le sulfate neutre de méthyle distille lorsque le sulfate acide de méthyle, indistillable, est chauffé sous pression réduite, en l'absence d'eau, d'acide chlorhydrique ou même d'un excès d'acide sulfurique (19) :



Le sulfate acide de méthyle lui-même s'obtient soit par action, à - 12°, de 100 parties de chlorhydrine sulfurique sur 27 parties de méthanol anhydre (46), soit par introduction de 25 kilos d'anhydride sulfurique (en vapeur) sur 10 kilos de méthanol (31). Dans les deux cas, une fois le mélange effectué à basse température, on distille immédiatement sous pression réduite pour réaliser la réaction ci-dessus. Il est essentiel de combattre la

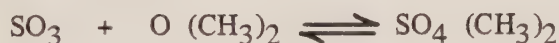
forte exothermicité de la combinaison de l'alcool avec la chlorhydrine ou l'anhydride sulfuriques, qui entrainerait des pertes sous forme d'oxyde de méthyle. Dans ce but, on peut introduire le méthanol, par petites portions à la fois, dans un oléum à 60 % . (Oléum = solution de SO_3 dans H_2SO_4).

Il se dégage, malgré tout, durant la réaction, une certaine quantité d'oxyde de méthyle qu'on récupère par barbotage dans l'oléum, dans lequel l'oxyde se dissout en redonnant le sulfate acide.

Il est également possible de produire du Diméthyl sulfate à partir d'un courant de nitrite de méthyle dirigé sur du chlorosulfonate de méthyle dans un bain initialement chauffé vers 80° . Cependant la réaction n'offre aucune importance pratique car elle donne un rendement de 40 % seulement (28).

B - A partir de l'oxyde de méthyle.

REGNAULT signale dès 1837 que, si l'on fait arriver simultanément dans un ballon bien sec de l'anhydride sulfurique et de l'oxyde de méthyle, les deux gazs s'unissent avec une grande élévation de température en donnant du DMS. Cette observation conduit à un autre mode de fabrication (21). On enverra dans l'oléum les vapeurs d'oxyde de méthyle et l'on soumettra à la distillation le liquide quand tout l'anhydride qu'il renfermait initialement aura subi la transformation :



Actuellement, le procédé utilisé chez RHONE-POULENC PETROCHIMIE, usine de ROUSSILLON (38150) est le suivant :

- 1 - Chauffage à 230° environ, de l'oléum (acide sulfurique surconcentré). On obtient SO_3 qui est envoyé en même temps que l'oxyde de méthyle. Les deux gazs barbotent au sein du liquide formé (DMS). La quantité de SO_3 introduit dans le réacteur étant régulière, la réaction est contrôlée par la mesure continue de la densité du pied qui règle le débit d'oxyde de méthyle. Ces premières réactions sont effectuées en continu.
- 2 - Distillation sous vide du DMS brut pour ramener l'acidité à moins de 0,1 % exprimé en H_2SO_4 et éliminer les produits légers (méthanol, sulfate acide de méthyle, etc . . .) qui sont recyclés dans le réacteur. Les produits lourds, goudrons, acide sulfurique et sels métalliques sont soutirés toutes les 3 opérations et neutralisés avant rejet.

IV – METHODES DE DETECTION ET DE DETERMINATION DANS L'AIR.

Certaines méthodes plus ou moins spécifiques permettent de détecter la présence de Diméthyl sulfate ou de réaliser un dosage précis.

D'odeur légère et peu caractéristique semble-t-il, il est très difficile de déceler sa présence par l'odorat comme le montre la plupart des accidents relevés dans la littérature.

Son dosage dans l'air peut être effectué par l'une des méthodes suivantes (36) :

- 1 - Absorption de l'air à analyser dans une solution alcoolique de potasse ou dans l'acide chlorhydrique, précipitation de l'anion SO_4^{--} à l'état de sulfate de barium et détermination ultérieure de ce dernier.
- 2 - Captation de l'air à analyser dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, centralisation à l'aide d'acide sulfurique dilué et dosage de l'alcool méthylique ainsi formé.
- 3 - Absorption de l'air à analyser dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, neutralisation à l'acide chlorhydrique dilué et détermination colorimétrique de l'acide sulfurique formé.
- 4 - Méthode colorimétrique à la quinoléïne.

V – UTILISATION ET PRODUCTION.

A - Utilisation.

Du fait de sa réactivité supérieure à tous les autres agents du même type, il est très employé comme agent de méthylation dans la grande industrie chimique en synthèse organique.

Ainsi peut-on métyler les groupements hydroxyl et sulfhydryl aromatiques et aliphatiques, l'anhydride carbonique, l'acide sulfurique, les amines primaires et secondaires. A partir des amines tertiaires et des hétérocycles avec un azote tertiaire sont formés les sels d'ammonium quaternaire (45). Il est surtout utilisé pour la fabrication de l'anisole ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3$) à partir du phénol (26) et servirait de catalyseur pour la préparation d'esthers cellulose (5).

Il est également employé :

- dans les analyses de fuels automobiles (20)
- comme solvant pour la séparation des huiles minérales (6).

- dans l'industrie de la teinture, des colorants, des parfums et de la photographie.
- dans l'industrie pharmaceutique : fabrication de la codéine par méthylation de la morphine (42).

B - Production.

Actuellement, il semble que la totalité du Diméthyl sulfaté fabriqué en France le soit à RHONE-POULENC PETROCHIMIE, usine de ROUSSILLON (38150).

En Europe, il existe deux grands autres fabricants, **HOECHST** en Allemagne et **SWISS EXPLOSIVE** en Suisse, mais dont la production groupée est quantitativement égale à celle de R.P.

A l'usine de ROUSSILLON, le DMS distillé est stocké dans des réservoirs en acier d'où il est expédié à la clientèle, soit en citerne rail de 15 à 20 tonnes, soit en containers de 2 à 3 tonnes, soit en fûts renforcés de 150 kilos.

La production actuelle est de 300 tonnes par mois à R. P., la capacité de production étant de 500 tonnes par mois.

Son prix serait :

- 2,65 F / Kg H. T. par fût de 150 kilos.
- 2,35 F / Kg H. T. par tonne.
- 1,98 F / Kg H. T. par plus de 5 tonnes.



C H A P I T R E I I

TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE

Quelques publications concernent l'étude de la toxicité du Dimethyl sulfate chez l'animal, mais la grande variété des espèces animales utilisées et leurs sensibilités différentes rendent difficile l'interprétation des résultats.

I – L'INTOXICATION AIGUE CHEZ L'ANIMAL.

A - Etude Clinique, Biologique et Biochimique.

1 - Etude Clinique :

Les signes cliniques observés chez l'animal au cours des intoxications aiguës par le Dimethyl sulfate dépendent de la dose utilisée et de la durée d'exposition.

a - WEBER (49) soumet des lapins de 1,5 à 2 Kg. à l'action du DMS et analyse les effets produits lors d'un contact cutané, après une absorption per os, au cours d'inhalation et lors d'une injection intra-veineuse ou sous-cutanée. Il distingue deux types d'action : une action locale fortement corrosive et une action générale par résorption.

– L'action locale entraîne un état inflammatoire de tous les tissus concernés, sauf du tissu cutané protégé par le pelage épais du lapin.

Il observe : une irritation progressive des muqueuses oculaires et respiratoires, responsable de larmoiement et hypersécrétion ; un blépharospasme ; une sécrétion muco-purulente nasale et oculaire ; une accentuation des troubles respiratoires avec toux accompagnée de râles bronchiques importants. Une dose de 0,1 g de DMS per os entraîne des vomissements et des diarrhées sanglantes, puis la mort par perforation.

– L'action sur le système nerveux central est inconstante. Elle fait souvent défaut après administration per os, n'apparaissant qu'après inhalation de fortes doses. Cependant l'injection d'une solution alcoolique à la dose de 0,05 g / Kg. occasionne des effets plus rapides et plus importants par voie sous-cutanée qu'en intra-veineux.

L'animal présente un état de somnolence et d'hypertonie, puis s'anime de mouvements désordonnés, et s'installe dans un état de mal convulsif. La respiration durant les accès est polypnéique, la fonction cardiaque semble inchangée, mais après un coma de 2 H. l'animal meure dans un tableau de paralysie et d'hypertonie.

- b - **ERDMANN** (13) reproduit expérimentalement les lésions oculaires chez le lapin. Elles se traduisent par une kératite parenchymateuse par oedème du parenchyme cornéen et une dégénérescence des cellules endothéliales.
- c - **GHIRINGHELLI** et Coll. (17) retrouvent le même tableau clinique que **WEBER** chez des rats ayant inhalés du DMS pendant un temps variable mais à une concentration donnée.

Cependant il note que les animaux, après un état initial d'agitation modérée, restent prostrés dans un état de somnolence et se réveillent immédiatement à la fin de l'exposition ; les troubles plus graves survenant plusieurs heures après.

- d - **EFTHYMIU** (12) rapporte dans sa thèse les expériences réalisées par **J. AUER** en 1918 sur des chats exposés à l'action du DMS. Non seulement une forte analgésie est observée dans les heures qui suivent, mais si l'animal survit, l'analgésie persiste six mois plus tard. La diminution de la sensibilité à la douleur semble porter sur l'appareil périphérique, et de façon moins accusée, sur les centres supérieurs. D'après **AUER**, elle n'est liée en aucune façon "à une baisse de l'état physiologique de l'animal".

2 - Etude Biologique :

- a - **WEBER** (49) observe une diminution de 20 % de la réserve alcaline des animaux soumis à ses expériences. Elle atteint 22 à 26 % dans les cas de **GHIRINGHELLI** (17).
- b - **MOHLAU** (34), de même que **BARTALINI** et Coll. (4) mettent en évidence une méthémoglobinémie dans le sang d'un lapin mort après intoxication au DMS.
- c - **GHIRINGHELLI** (17), outre la diminution de la réserve alcaline, dose l'alcool méthylique dans le sang et les urines de 5 cobayes exposés durant 18 mn. dans une ambiance à 75 p.p.m. de DMS.

Les recherches restent négatives dans le sang une heure après l'intoxication, et les taux maximum retrouvés sont de 1,87 mg/100 ml dans le sang au deuxième jour. Dans les urines, l'excrétion est au maximum de 0,064 à 0,156 mg %.

3 - Etude Biochimique :

- a - GHIRINGHELLI et SIRONI (18) reprennent les études de WACHTEL (48), mais montrent à l'inverse de celui-ci que l'exposition de cobayes à des doses de DMS légèrement inférieures aux doses mortelles (20 mn. à 75 p.p.m.) n'inhibe pas l'activité de la catalase des hématies.

Par contre, le DMS "altère l'activité de la succinyl deshydrogénase et du glutathion" d'après HIRADE et NINIMYA (in 17).

- b - SWANN et MAGGE (44) ont étudié et montré la méthylation des acides nucléiques (ARN et ADN) par le DMS in vitro et in vivo chez le rat.

En général, l'ARN est plus fortement méthylé que l'ADN. C'est en règle, l'azote en position 7 des guanines qui est méthylé.

Pour une dose de DMS en IV d'approximativement la dose léthale 50, la méthylation se produit particulièrement au niveau des poumons et du cerveau ; la plus forte méthylation, parmi tous les organes étudiés, siégeant au niveau du cerveau.

4 - Dose léthale 50 chez l'animal :

- a - Pour le rat (35) :

- Par voie orale : 440 mg / Kg.
- Par voie sous-cutanée : 100 mg / Kg.
- Par voie intra-veineuse : 40 mg / Kg.
- En inhalation, la dose est léthale avec 32 p.p.m. / 4 H.

- b - Pour la souris (25) :

La dose est léthale avec 75 p.p.m. / 17 mn.

- c - Pour le cobaye :

La dose est léthale avec 75 p.p.m. / 24 mn.

B - Etude Nécropsique.

L'étude anatomo-pathologique de l'animal décédé après une intoxication aigue par le DMS montre surtout une atteinte pulmonaire, mais également une atteinte du foie, des reins et du cerveau (17) (34) (49).

1 - *Etude macroscopique :*

On relève un état inflammatoire de toutes les voies respiratoires. La muqueuse trachéo-bronchique est le siège d'une hypersécrétion muco-purulente souvent hémorragique. Une réaction oedémateuse, principalement au niveau des voies aériennes supérieures et de la glotte accompagne la présence de pseudo-membranes grisâtres au niveau de la trachée et des bronches principales.

L'examen du coeur révèle parfois une légère congestion, mais surtout une oreillette droite très dilatée et distendue.

Les viscères, et spécialement le foie, montrent un état de congestion plus ou moins important.

2 - *Etude microscopique :*

L'état congestif des reins, de la rate et surtout du foie et des poumons est très important.

Au niveau pulmonaire, il existe souvent un emphysème à la périphérie, accompagné parfois de suffusions hémorragiques sous-pleurales. Les parois des bronches sont dilatées, et les alvéoles sont parfois confluentes par rupture des parois avec gonflement cytoplasmique au niveau de l'épithélium.

Le foie montre des altérations diffuses avec un gonflement des hépatocytes, des foyers de nécroses et une dégénérescence graisseuse plus ou moins importante. On rencontre parfois des cellules épithéliales géantes avec cytoplasme lamellaire hypercoloré et un ou plusieurs noyaux hyperchromiques.

Du point de vue rénal, on note parfois un gonflement des cellules épithéliales des tubules et une cylindrurie.

Le cerveau peut être le siège d'un oedème diffus avec de rares foyers intra-parenchymateux de cellules lymphocytaires.

L'examen du coeur ne révèle rien de particulier.

II - L'INTOXICATION CHRONIQUE CHEZ L'ANIMAL.

Elle pose le problème de l'action cancérogène du Dimethyl sulfate. Les travaux expérimentaux sur l'animal ont été réalisés par DRUCKREY et Coll. (9).

1 - *Injection sous-cutanée chez le rat :*

Il utilise cette voie car elle a l'avantage de pouvoir donner une action locale et une action générale par résorption.

L'injection sous-cutanée de 16 mg de DMS par semaine entraîne l'apparition d'un sarcome local chez quatre des huit rats étudiés. L'un est suivi de métastases pulmonaires. Le temps d'induction moyen est de 280 jours.

Une dose de 8 mg / Kg administrée une fois par semaine, à douze rats, provoque l'apparition d'un cas de carcinome hépatique et de sept cas de sarcomes locaux, dont quatre avec métastases pour un temps d'induction moyen de 500 jours.

Une dose unique de 50 mg / Kg en solution aqueuse à 0,8 % injectée à quinze rats entraîne la mort de sept d'entre eux. Ces derniers présentent tous un volumineux sarcome local dont trois sont générateurs de métastases pulmonaires multiples. Le temps d'induction varie de 13 H. à 740 jours.

Si la production de sarcomes locaux pouvait être attendue, l'existence d'un carcinome hépatique ne peut s'expliquer d'après DRUCKREY que par un phénomène de résorption locale du produit.

2 - *Injection intra-veineuse chez le rat :*

Son étude comporte l'injection de 2 mg / Kg de DMS 4 fois par semaine à 24 rats. L'essai dure 800 jours et est bien supporté.

D'autre part, SWANN montre que le DMS n'est plus détectable dans le sang d'un rat, 5 minutes après une injection intra-veineuse de 75 mg / Kg, ce qui semblerait prouver "que le DMS ne s'équilibre pas dans tout l'organisme, mais s'épuise dans les organes pénétrés" (35).

3 - *Inhalation chez le rat :*

27 rats sont enfermés 5 fois par semaine pendant 1 heure dans une chambre d'1 m³ dans laquelle la concentration de DMS dans l'air est de 10 p.p.m. L'essai est arrêté au bout de 130 jours car douze rats meurent de pneumonie. Mais sur quinze rats restants, cinq meurent de tumeurs malignes : trois d'un épithélioma de la fosse nasale, un d'une tumeur du cervelet et un d'un lymphosarcome du thorax responsable de nombreuses métastases pulmonaires :

20 rats sont alors soumis aux mêmes conditions d'inhalation, mais dans une atmosphère à 3 p.p.m. L'essai est également interrompu au bout de 130 jours, et l'on découvre chez deux rats morts une tumeur cérébrale chez l'un et un épithélioma de la fosse nasale chez l'autre.

Le temps d'induction des tumeurs est plus court que lors des injections sous-cutanées, mais les doses sont difficilement comparables. Notons d'autre part que les rats ne respirent que par les narines et que celles-ci constituent un puissant filtre.

Ainsi cette toxicologie expérimentale, aiguë ou chronique, si elle apporte des éléments objectifs et ponctuels prouvant l'action du DMS sur certains mécanismes biologiques et biochimiques, ne permet pas d'expliquer avec exactitude le mécanisme d'action du produit.

Du point de vue de la cancérogénécité du produit, **MONVOISIN** (35), à l'analyse des expériences de **DRUCKREY**, considère "qu'il y a concurrence entre l'action nécrosante et l'action cancérogène du DMS. Les premiers effets sont provoqués par des doses très fortes et répétées tandis que les cancers apparaissent pour de petites doses répétées".



C H A P I T R E I I I .

OBSERVATIONS CLINIQUES

Ces 13 malades ont fait l'objet d'appels au Centre Anti-poisons et ont reçu des soins dans les services suivants :

- 7 malades dans le Service d'Urgence Médicale et de Toxicologie clinique (PR. L. ROCHE, PR. J. VEDRINNE, DR. R. DUCLUZEAU) au pavillon N de l'hôpital E. HERRIOT à LYON (Observations 1-4-5-6-7-9-10), puis dans le service de Pneumologie (PR. P. GALY, PR. J. BRUNE, DR. B. SAUGIER) à l'hôpital Cardio-vasculaire et Pneumologique de LYON pour le cas n° 4.
- 1 malade dans le Service d'Urgence Médicale (PR. C. BOURRAT) au pavillon N (Observation n° 3).
- 3 malades examinés en consultation au Centre Anti-poisons (DR. V. VINCENT) au pavillon N et non hospitalisés (Observations 11-12-13).

Les examens spécialisés ont été effectués dans le Service d'Ophtalmologie (PR. R. HUGONNIER, PR. M. RAVAUULT, PR. L. DURAND) au pavillon C et le service d'Otorhino-laryngologie (PR. H. MARTIN, PR. A. MORGON, DR. J.P. REBATTU) au pavillon U de l'hôpital E. HERRIOT, dans le Service d'Ophtalmologie (PR. G. BONAMOUR) à l'hôpital de la Croix Rousse pour le cas n° 13, ainsi qu'au Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle (PR. P. GALY, DR. WIESENDANGER) à l'hôpital Cardio-vasculaire et Pneumologique de LYON. Par la suite, les malades furent suivis en Consultation de Pathologie Toxique Professionnelle (DR. C. BARRAL-CHAMAILLARD) au pavillon N ; certains l'étant encore actuellement.

- 1 malade hospitalisé dans l'Unité de Soins Intensifs de l'Hôpital St. JOSEPH (DR. M. GALLET) à LYON (Observation n° 2)
- 1 malade hospitalisé dans le Service de Chirurgie (DR. ACCASSAT) à l'Hôpital de GIVORS (Observation n° 8).

OBSERVATION 1.

(N₁ : 76 - 086 21)

EYD. . . Maurice, 38 ans.

Conducteur d'appareil, il procède, le 11/02/76, au nettoyage d'une conduite de Dimethyl sulfate par de la vapeur d'eau de 13 h.30 à 17 h.30. Pendant une partie du travail, il porte un masque à cartouche.

A 21 h., irritation importante des muqueuses nasales avec rhinorrhée, des muqueuses conjonctivales avec impression de gravier oculaire, et des muqueuses pharyngo-laryngées avec petite dysphagie, dysphonie et enrouement.

Les signes s'accroissent et le malade présente à 23 h. : rhinorrhée et larmoiement intenses, dyspnée inspiratoire avec gêne constrictive, une toux non productive, une acuité visuelle très diminuée sans photophobie et des céphalées fronto-pariétales constrictives.

Seul antécédent, une hépatite ictérique il y a 16 ans.

Il est hospitalisé le 12/02/76 à 10 h. L'examen révèle : 70 Kg., 1,70 m., TA à 140/80 mm Hg, pouls à 80/mn, température à 37,2°, légère dyspnée, toux avec expectoration, aphonie, mais surtout atteinte oculaire importante.

Le traitement avant l'arrivée à l'hôpital a comporté : corticoïdes IV, sirop antitussif et oxygène. A l'hôpital, repos au lit et surveillance médicale pendant deux jours.

Evolution : si l'aphonie ne dure que 24 h., la dysphonie avec raucité de la voix persiste 5 jours accompagnée d'une petite dysphagie et d'une irritation des muqueuses pharyngées avec expectoration muqueuse.

L'examen ophtalmologique révèle une acuité visuelle à 1/10 des deux côtés, une hyperhémie conjonctivale bilatérale très importante, avec ulcère cornéen épithélial, vaste, central, ainsi qu'un oedème réactionnel du stroma à droite, et un aspect ulcéré à type de piqueté diffus central à gauche. Le traitement instauré est à base de collyres cicatrisant, atropinique, antibiotique, antalgique et pansements occlusifs.

Un nouvel examen 2 mois plus tard montre une acuité visuelle droite à 4/10 et gauche à 10/10 sans correction. Les cornées sont cristallines. Avec une correction d'une légère hypermétropie, on obtient une acuité visuelle droite à 10/10.

OBSERVATION 2

(Hôp. St. Joseph - CAP : 76 - 2373)

CRE. . . Louis, 58 ans.

Il est ouvrier manutentionnaire dans une entreprise de produits chimiques. Ses antécédents comportent : tuberculose à l'âge de 14 ans - bronchite chronique évoluant depuis l'âge de 18 ans - anémie transitoire peut-être en rapport avec une exposition au benzène - tabagisme ancien (40 cigarettes par jour), éthyliste chronique certain.

Le 7/04/76, entre 15 h.30 et 17 h., le malade procède aux opérations de chargement de Diméthyl sulfate au cours desquelles des fuites ont lieu. Il est protégé par une combinaison anti-acide, des gants et des lunettes, mais ne porte pas de masque. Il quitte son travail à 17 h. sans prendre de douche.

Les premiers symptômes apparaissent à 17 h.30 : larmolement, rougeur oculaire, photophobie, rhinorrhée, puis nausées, vomissements, oedème progressif du visage et dyspnée débutante. Ces troubles qui justifient une hospitalisation à l'hôpital local, s'accroissent progressivement : dyspnée importante avec bronchospasme, oedème palpébral empêchant l'ouverture des paupières, signes d'encombrement pulmonaire, TA à 170/100 mm Hg, pouls à 96/mn. L'administration IV de 40 mg de furosémide, 40 mg de méthylprednisolone, 200 mg d'HSCH, 48 cg de théophylline n'entraîne pas d'amélioration. La décision est prise de transférer le malade dans un service de réanimation par l'intermédiaire du Service d'Aide Médicale Urgente (PR. J. MOTIN, DR. P. PETIT). Une intubation nasolaryngée permettant une ventilation assistée est pratiquée devant l'apparition d'un OAP débutant. Face à l'agitation croissante sont administrés 40 mg de diazepam et 50 mg de clorazepam.

À son arrivée dans l'Unité de Soins Intensifs, l'examen précise les éléments suivants : 54 Kg., 1,60 m., TA à 130/70 mm Hg, pouls à 120/mn, température à 36,7°, cyanose modérée des lèvres, dyspnée inspiratoire et expiratoire, toux persistante (sonde d'intubation), sueurs abondantes, encombrement pharyngé et broncho-alvéolaire bilatéral majeur, murmure vésiculaire diminué dans les deux champs pulmonaires, perception de gros râles bulleux et sibilances diffuses ; l'aspiration trachéale ramène des sécrétions abondantes non hémorragiques et non purulentes ; météorisme abdominal marqué ; muqueuse buccale d'aspect blanchâtre ; pupille en myosis ; rougeur palpébrale et chémosis.

Le malade est à la fois obnubilé et agité. L'examen neurologique est normal.

Le traitement comporte une ventilation assistée de 5 jours suivie d'un sevrage rapide et de l'extubation. L'agitation est calmée les 3 premiers jours avec 2 g quotidiens d'hydroxydione associés les premières 24 h. à 120 mg IV de diazepam. Une antibiothérapie à large spectre (ampicilline : 6 g/j) prévient les complications septiques pendant les 3 semaines de séjour. Parallèlement une corticothérapie à dose dégressive est instituée (méthylprednisolone de 160 mg à 40 mg). Le malade est alimenté par voie parentérale pendant une semaine.

L'évolution immédiate est marquée par la stabilité des chiffres tensionnels, du pouls, du volume de la diurèse et de la température oscillant entre 36,7° et 37,6°. L'agitation disparaît après 4 jours. La condition expiratoire après extubation est satisfaisante, mais il persiste une érythrose faciale, une polypnée s'accroissant à l'effort, des mouvements respiratoires peu amples avec tirage scapulaire ; aucun signe de défaillance cardiaque, disparition des troubles fonctionnels oculaires et pharyngés, absence de toux et d'expectoration.

Le malade quitte l'hôpital le 24/04/76. Son traitement comporte la prise de 1,5 g d'ampicilline, et de 24 mg de méthylprednisolone dont les doses sont progressivement réduites.

Revu le 25/05/76, il ne signale aucun trouble nouveau et l'examen clinique est inchangé. La voix conserve une raucité marquée que l'intubation récente ne permet pas d'imputer entièrement à l'intoxication.

Données du Laboratoire :

- VS : 50 mm à la première heure (Méthode Westergreen)
- Numération : hématies : 4 380 000/mm³ — leucocytes : 20 900/mm³
 hémoglobine : 14,8 g/l — plaquettes : 260 000/mm³
- Formule : poly. neutro. 84 % — lympho. 14 % — mono. 2 %
- Ionogramme plasmatique normal.
- Urée sanguine : 0,43 g/l — Glycémie : 3,9 g/l
- Bilan hépatique et lipidique normaux.
- Fibrinogène : 2,5 g/l
- SGOT : 89 UI °/oo — SGPT : 49 UI °/oo — CPK : 42 UI °/oo
 LDH : 504 UI °/oo — Amylasémie : 35 UI °/oo.
- Hyperglycémie provoquée : type para-diabétique
- Electrophorèse des protéines normales.
- Thrombo-élastogramme : discrète hypocoagulabilité

- Cyto-bactériologie urinaire normale.
- Protéinurie : 0,16 g/l – leucocyturie à 6 450 mm³ / mn
hématurie à 203 055 mm³ / mn – glycosurie à 37 g/l.

Equilibre acide-base :

Acidose mixte initiale liée à l'insuffisance respiratoire chronique accentuée par l'encombrement alvéolaire, et au choc périphérique. Correction rapide de l'élément ventilatoire, puis des troubles métaboliques.

	7/04	8/04	12/04	19/04	26/04	28/04
Hématocrite %		43	35	35	39	42
Pa O ₂ mm Hg	142	150	70,2	83	81,5	106,2
Sa O ₂ %	98	96	90,5	84	95,5	95
CO ₂ total mEq/l	21	28	25,3	22,3	26	21,6
Pa CO ₂ mm Hg	53	41	39	38,4	41	33,2
pH	7,23	7,42	7,41	7,35	7,39	7,41

Radiographie pulmonaire :

A l'entrée, le 8/04, branche artérielle pulmonaire dilatée, poumon clair, pas de stase vasculaire, Index cardio-thoracique = 0,43 (normal $\leq$ 0,5).

Le 26/04, image cardio-pulmonaire inchangée.

Electrocardiogramme :

Le 7/04 : Rythme sinusal - F = 96/mn - PR = 0,14 s A QRS = + 80° - Hypertrophie auriculaire droite avec P₂ = 2,5 mV - Complexe transitionnel en V₃ - Aplatissement diffus de l'onde T. - Pas d'excitabilité anormale.

Evolution comportant la régression de la rotation axiale droite avec retour à + 30° de A QRS - Réapparition d'un voltage normal de T dans l'ensemble des dérivations - Stigmate inchangé d'Hypertrophie Auriculaire Droite traduisant l'insuffisance respiratoire chronique antérieure.

Examen ophtalmologique :

Initialement : chemosis, cornée claire non ulcérée protégée par l'instillation de collyre antibiotique et anti-inflammatoire.

Examen normal du fond d'oeil au 7ème et 15ème jours. Pas de signe d'atteinte du nerf optique - Pas d'altération du champ visuel.

Au 15ème jour, l'examen objective une diminution bilatérale de l'acuité visuelle à 4/10 non améliorée.

Examen ORL :

A l'admission : rougeur des cordes vocales, sous-glottite rouge vermillon évoquant une brûlure caustique.-

Après 11 jours d'évolution, franche amélioration de l'état laryngé - La corde vocale gauche reste boursoufflée, mais garde sa mobilité et s'affronte bien - Disparition de la rougeur inflammatoire - Trouble persistant de la phonation.

Endoscopie trachéo-bronchique :

Elle montre au 6ème jour une inflammation importante du pharynx, larynx, sous-glottite et trachée - Les bronches sont encombrées par d'abondantes sécrétions muco-purulentes - La muqueuse est épaissie, jaune-blanchâtre comme dans le cas des brûlures par caustique - Le calibre des bronches est diminué - Le revêtement bronchique a des aspects de nécrose sans toutefois s'effriter au contact du fibroscope.

Au 20ème jour, la récupération est spectaculaire - La trachée et la caréna sont normales - Quelques plaques blanchâtres persistent au niveau du tronc intermédiaire droit.

Cytologie bronchique :

Le 13/04, l'examen de l'aspiration bronchique montre des polynucléaires, des débris nécrotiques, des histiocytes à poussières mais pas de cellule cylindrique - Cellules malpighiennes normales sans signe cytologique évident de malignité.

A l'examen du 28/04, cellules malpighiennes basophiles et éosinophiles normales, cellules cylindriques normales avec quelques signes de dysplasie discrète, des polynucléaires et des histiocytes - Des groupes cellulaires en voie de métaplasie malpighienne dans l'examen de l'expectoration - Aucun signe cytologique de malignité.

Epreuve Fonctionnelle Respiratoire :

Elle est effectuée au 21ème jour et apporte les résultats suivants :

Capacités pulmonaires	Mesurés	Théoriques
CV (ml)	2800	3820
CRF (ml)	2300	
VER (ml)	1200	
VR (ml)	1100	1490
CT (ml)	3900	5310
Débits Expiratoires Maximaux		
VEMS (ml)	1355	2760
VMM (L/mn)	41,581	82,800
Syndromes Spirographiques		
CV	74, %	
VEMS / CV	47,7 %	72 %
VR / CT	28,2 %	28 %
VEMS / VR	1,23 %	1,37 %
Capacités de diffusion		
DL CO (ml/mn/mm Hg)	10,76	23,1
DL CO / C. totale (ml/mn/mm Hg)	2,76	4,00 à 4,60

Il existe donc un syndrome restrictif modéré associé à de discrets troubles obstructifs et à une franche diminution de la capacité de diffusion pulmonaire.

Le malade est à nouveau hospitalisé dans le même service le 29/11/76 pour bilan.

L'examen révèle : 59 Kg., TA à 150 mm Hg, pouls à 98/mn, température à 36,5°C.

Il va bien et ne fume plus. La toux est rare et improductive. On note une érythrose du visage importante, une cyanose très discrète, une voix enrouée et une asthénie rapide. Pas de signe d'Insuffisance Cardiaque ou d'IVG, le coeur est cliniquement normal, les artères périphériques sont bien perçues, les jugulaires visibles mais sans reflux hépato-jugulaire. Le foie n'est pas perçu. L'examen pulmonaire montre un foyer de crépitants fins dans la région axillaire gauche. A la scopie : aire cardiaque normale, index cardio-thoracique = 0,5, branche artérielle pulmonaire large et dense, poumons clairs, diaphragme bien mobile, espaces intercostaux normaux mais côtes non horizontales.

Tout traitement est arrêté.

Données du Laboratoire :

- VS : 8 % à la première heure.
- Numération : hématies : 5 000 000/mm³ — Leucocytes : 10 400/mm³
hémoglobine : 15,5 g/l — Plaquettes : 140 000/mm³
- Formule : poly. neutro. 64 % — lympho. 34 % — mono. 2 %
- Ionogramme plasmatique normal.
- Urée sanguine : 0,28 g/l — Glycémie : 1,15 g/l
- Bilan hépatique traduisant une insuffisance fonctionnelle vraisemblablement d'origine cirrhotique avec :
 - . Epreuve à la BSP : $T_{\frac{1}{2}} = 8$ mn (normal : 4-5)
 - $K_1 = 8,6$ % (normal : 11-18)
 - . Complexe prothrombinique : 80 % (normal : sup. à 80)
 - . Bilirubine totale : 19 mg / 100
- Cyto-bactériologie urinaire normale.
- Hématurie à 488 mm³ / mn — Leucocyturie à 1466 mm³ / mn

Gazométrie :

Elle montre une légère hypoxémie avec une hypocapnie discrète :

$$\begin{array}{lll} \text{Hé} = 45 \% & \text{Pa O}_2 = 75 \text{ mm Hg} & \text{Pa CO}_2 = 35,6 \text{ mm Hg} \\ \text{pH} = 7,40 & \text{Sa O}_2 = 93 \% & \text{CO}_2 \text{ total} = 22,1 \text{ mEq / l} \end{array}$$

Electrocardiogramme :

Rythme sinusal — PR = 0,14 s — A QRS = + 60°

Hypertrophie auriculaire droite.

Examen Ophtalmologique :

Examen normal du fond d'oeil. Pas de signe d'atteinte du nerf optique.

Examen ORL :

Les cordes vocales sont normales et leur mobilité parfaite.

Endoscopie trachéo-bronchique :

La trachée et la carène sont normales. A l'origine de la lobaire supérieure droite, présence d'une petite élévation blanchâtre fibreuse dont la biopsie ne montre pas de signe de malignité.

Aspect fibreux des lobaires et des segmentaires des deux côtés. La muqueuse de tout l'arbre bronchique est sub-normale avec importante bronchomalacie et hyper-sécrétion.

Cytologie bronchique :

Les étalements de l'aspiration bronchique sont inflammatoires avec polynucléaires, histiocytes et cellules malpighiennes normales. On note des cellules cylindriques avec noyaux parfois hyperchromatiques et quelques éléments métaplasiques.

Donc dysplasie, mais qui reste à préciser.

Epreuve Fonctionnelle Respiratoire :

Elle montre une amélioration des inégalités ventilation / perfusion, mais persistance d'un syndrome obstructif sans distention et d'un abaissement de la capacité de diffusion :

Capacités Pulmonaires	Mesurés	Théoriques
CV (ml)	2925	3890
CRF (ml)	2000	
VER (ml)	700	
VR (ml)	1320	1520
CT (ml)	4225	5410
Débits Expiratoires Maximaux		
VEMS (ml)	1610	2810
VMM (L / mn)	44,030	84,300
Syndromes Spirographiques		
<i>S. Restrictif</i> : CV	75,1 %	
<i>S. Obstructif</i> : VEMS / CV . .	55 %	72 %
VR / CT	30,7 %	28 %
VEMS / VR	1,23	1,38
<i>Distension</i> : VR	85,5 %	
CT	78 %	
Capacité de diffusion		
DL CO (ml/mn/mm Hg)	14,08	23,04
DL CO / C. total (ml/mn/mm Hg)	3,61	4,00 à 4,60

OBSERVATION 3.

(N₁ : 76 - 256 33)

AND. . . Michel, 33 ans.

Ouvrier manutentionnaire, il procède le 3/05/76, vers 17 h., durant une demi-heure, au déchargement de cuves non fermées ayant contenues du Dimethyl sulfate, à l'intérieur d'un camion peu aéré et sur le plancher duquel s'est répandu du produit. Pendant son travail, effectué sans protection, il ressent des picotements de la gorge et des yeux, avec début d'une rhinorrhée.

Vers 22 h. apparaissent une toux sèche et quinteuse, une irritation conjonctivale intense avec sensation de brûlure et de gravier oculaire et larmolement important, une raucité de la voix avec aphonie passagère et une dyspnée inspiratoire avec douleur thoracique constrictive.

Pas d'antécédents particuliers, si ce n'est un tabagisme (20 cigarettes par jour).

A 2 h. du matin, le malade est hospitalisé. L'examen montre alors : 60 Kg., 1,65 m., TA à 120/70 mm Hg, pouls à 80/mn, température à 37,4⁰, légère dyspnée avec perception de ronchus dans les deux bases, conjonctives très hyperhémisées et douloureuses, petit oedème palpébral, irritation des muqueuses pharyngo-laryngées avec toux intense et expectoration.

Le **traitement** a comporté un lavage oculaire, un collyre anti-inflammatoire et antalgique, une oxygénothérapie à la sonde nasale et une surveillance simple.

Evolution : rapide amélioration de l'état du malade, disparition des troubles respiratoires, persistance de la raucité de la voix pendant 2 jours, aucune lésion cornéenne ni diminution de l'acuité visuelle à l'examen ophtalmologique.

Le malade est revu en consultation 23 jours après l'intoxication pour irritation conjonctivale importante non douloureuse et une raucité de la voix avec irritation pharyngo-laryngée et toux. On diagnostique une conjonctivite bilatérale à adéno-virus et une laryngite chronique hyperkératosique avec cordes vocales très irrégulières.

Après 8 mois d'évolution (début février 1977), le malade est revu en consultation. En dehors de petites poussées de "bronchite" avec toux, il présente une dyspnée d'effort modérée et inconstante.

Il déclare d'autre part avoir dû abandonner le travail de charbonnier, qu'il faisait à mi-temps en plus de ses huit heures, ainsi que tout sport et jardinage alors qu'auparavant toutes ces activités ne lui occasionnaient aucune fatigue.

Si l'auscultation pulmonaire est normale, la radiographie pulmonaire montre un état congestif de la base droite avec aspect réticulé de la trame.

- La gazométrie révèle une hypoxémie importante de repos en hypocapnie légèrement améliorée à l'effort traduisant probablement des inégalités de distribution gazeuse.

$Hé = 50 \%$ $Pa\ O_2 = 61,5\ mm\ Hg$ $Pa\ CO_2 \approx 29,4\ mm\ Hg$
 $pH = 7,42$ $Sa\ O_2 = 92,4 \%$ $CO_2\ total = 20\ mEq / l$
 $(Pa\ O_2 = 66\ mm\ Hg\ à\ l'effort):$

- L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire montre un trouble ventilatoire restrictif net sans trouble obstructif et une capacité de diffusion normale.

Valeurs Spirographiques	Mesurés	Théoriques
CV (ml)	3450	4550
VR (ml)	2000	
CT (ml)	5450	5830
VEMS (ml)	3030	3620
VEMS / CV	87,8 %	
Diffusion		
DL CO (ml/mn/mm Hg)	28,69	
DL CO / VA (ml/mn/mm Hg)	6,64	5,50

OBSERVATION 4.

(N₁ : 76 - 256 32)

DER. . . Noël, 48 ans.

Contremaître, il travaille avec AND. . . Michel dans les mêmes conditions. Il présente immédiatement des picotements de la gorge et des yeux, suivis de quintes de toux et d'expectorations.

A 22 h. apparaissent une toux sèche et quinteuse, des expectorations blanchâtres, une vue trouble avec sensation de sable dans les yeux, un catarrhe oculo-nasal, une raucité de la voix et une dyspnée inspiratoire.

Pas d'antécédents particuliers (léger tabagisme et éthylisme).

Le malade est hospitalisé en même temps que son compagnon. L'examen montre : 81 Kg., 1,63 m., TA à 160/100 mm Hg, pouls à 72 / mn, température à 37,2⁰, cyanose modérée des extrémités, hypersudation, légère dyspnée, encombrement pharyngo-laryngé et bronchique bilatéral, perception de sibilances diffuses, météorisme abdominal indolore, érythème facial irritatif, conjonctives très irritées avec petit oedème palpébral et légère diminution de l'acuité visuelle. Le malade est calme et l'examen neurologique est normal. A 9 h. du matin, le même jour, il présente une scène d'OAP majeur avec cyanose importante.

Le traitement a comporté un lavage des yeux avec solution bicarbonatée et oxygénothérapie par sonde nasale. L'OAP régresse avec 40 mg IV de furosémide et 140 mg de méthylprednisolone sur 24 h. Parallèlement est instaurée une antibiothérapie (ampicilline : 4 g/j).

Evolution : l'état du malade s'est rapidement amélioré, sans complication, avec reprise de l'alimentation au deuxième jour. La température est toujours restée voisine de 37,7⁰C, la TA de 140/90 mm Hg et le pouls de 80/mn. Persistance pendant 8 jours de la raucité de la voix avec irritation pharyngo-laryngée.

Examens para-cliniques :

- Ionogramme plasmatique normal.
- Glycémie : 1,18 g/l (le 4/05) — 1,36 g/l (le 5/05)

- Hémoglobine : 14,5 g/l – Prothrombine : 84 %
- La gazométrie montre une hypoxémie importante avec ressaturation à l'effort :

	Hém. %	Pa O ₂ mm Hg	Sa O ₂ %	CO ₂ tot. mEq/l	Pa CO ₂ mm Hg	pH
4/05/76	43	65	91,5	22	33,5	7,41
12/05/76	45,5	58,5	93	19	42,6	7,42

(A l'effort : Pa O₂ = 68,5 mm Hg).

- La radiographie pulmonaire montre une surcharge hilare et une hyperclarté du parenchyme.
- L'électrocardiogramme est normal.
- L'examen ophtalmologique pratiqué au 2ème jour montre une légère brûlure cornéo-conjonctivale traitée par un collyre antibiotique et anti-inflammatoire.
- L'examen ORL, au 2ème jour, révèle une brûlure muqueuse infectée de l'endolarynx, de la sous-glote et de la trachée. Il existe d'importantes sécrétions purulentes.
- L'endoscopie trachéo-bronchique pratiquée au 4ème jour montre des cordes vocales un peu inflammatoires, la muqueuse de tout l'arbre bronchique rouge-carminée, avec de nombreuses taches blanchâtres mais sans enduit véritable : prédominance au niveau de la trachée, de la carène, les bronches souches et présence jusqu'aux bronches sous-segmentaires ; pas de sténose, mais hypersécrétion.
- L'examen cytologique des produits d'expectoration et de la fibro-aspiration effectué le même jour que l'endoscopie révèle un état inflammatoire avec des cellules malignes de type malpighiennes et non kératinisées.
- L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire au 9ème jour est normale :

Valeurs Spirographiques	Mesurés	Théoriques
CV (ml)	3810	3400
VR (ml)	1920	1700
CT (ml)	5730	5690
VEMS (ml)	2880	2600
VEMS / CV	75,6 %	
Diffusion		
DL CO (ml/mn/mm Hg)	24,9	
DL CO / VA (ml/mn/mm Hg)	5,30	5,10

Revu un mois plus tard, l'examen objective : TA à 115/70 mm Hg, pouls à 80/mn, pas de température, aucune dyspnée, une légère dysphonie accompagnée d'enrouement, une dysphagie et une hépatomégalie. L'examen pulmonaire est normal.

Examens para-cliniques :

- La gazométrie montre toujours une hypoxémie importante $\text{Pa O}_2 = 59 \text{ mm Hg}$ - $\text{Sa O}_2 = 93 \%$) avec ressaturation à l'effort ($\text{Pa O}_2 = 66 \text{ mm Hg}$).
- L'examen radiologique pulmonaire est normal.
- Lors de l'examen ophtalmologique, l'acuité visuelle bilatérale est normale. Seule persiste une hyperhémie conjonctivale résiduelle observée à la lampe à fente.
- A l'examen ORL, le pharynx est normal. Mais les cordes vocales sont discrètement inflammatoires, bien mobiles et leurs bords libres sont un peu granuleux au niveau de la commissure postérieure : aspect de laryngite catarrhale.
- L'endoscopie trachéo-bronchique révèle un arbre bronchique toujours rouge et inflammatoire particulièrement à partir des lobaires, et une tache blanchâtre sur la carène.

L'exploration complète jusqu'à l'origine des sous-segmentaires ne montre pas de lésion évoquant un néoplasme.

Trois biopsies d'éperon à droite et à gauche sont effectuées. L'examen histopathologique montre un aspect comparable avec une fibrose de chorion et une infiltration cellulaire inflammatoire importante.

- La cytologie des produits de fibro-aspiration est normale.
- L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire est normale : pas de syndrome ventilatoire obstructif ou restrictif, mais trouble du rapport ventilation / perfusion. Elle s'intègre dans un contexte d'obésité (1,63 m. - 81 Kg.) dont témoigne en outre la ressaturation à l'effort.

Après 5 mois d'évolution (début novembre 76), le malade va bien et présente un bon état général.

- Le bilan radiologique comprenant une série de tomographies ne décèle rien d'anormal.
- Les données de l'examen ORL et de la cytologie des produits d'expectoration sont normales.

OBSERVATION 5.

(N₁ : 76 - 481 12)

FOM. . . Raymond, 44 ans.

Magasinier, il travaille le 2/9/76, vers 15 h. au chargement en Dimethyl sulfate d'un wagon-citerne en plein air. En manipulant une valve, il est aspergé par des "égoutures" de DMS. Immédiatement, il s'éloigne, retire son masque dont la cartouche est imprégnée du produit et prend une douche. Le médecin de l'entreprise lui lave abondamment les yeux et administre 8 mg IV de dexaméthasone et 40 mg IM de furosémide.

Dans les antécédents, on relève une fièvre typhoïde à 20 ans, des crises polyuro-polydysiques mal déterminées, une orchite l'année précédente, et un tabagisme modéré.

Le malade est hospitalisé à 17 h.15 pour surveillance.

L'examen révèle alors : 88 Kg., 1,70 m., TA à 150/90 mm Hg., pouls à 92/mn et régulier, température à 37,7°, rythme respiratoire à 16/mn, conjonctives légèrement hyperhémées, pas de cyanose.

Le malade est calme, mais ressent une légère irritation trachéo-bronchique à type de brûlure.

Le traitement a comporté une oxygénothérapie avec lunettes nasales et une surveillance simple de 24 h.

L'évolution immédiate est favorable. L'examen ophtalmologique ne montre aucune lésion cornéenne, ni diminution de l'acuité visuelle. La radiographie révèle un aspect légèrement réticulé des bases et une surcharge au niveau des hiles, prédominant à droite.

Un mois et demi plus tard, il est adressé en consultation en raison d'une dyspnée d'effort et de repos, de brûlures trachéales et d'un sommeil difficile. "Il manierait quotidiennement des vapeurs caustiques !".

L'examen, notamment pulmonaire, est normal.

- La gazométrie montre alors une hypoxémie nette au repos en hypocapnie, améliorée à l'effort, et donc traduisant probablement des troubles de distribution gazeuse que l'on peut rattacher à l'obésité abdominale.

Hé = 44,5 % Pa O₂ = 60 mm Hg Pa CO₂ = 30 mm Hg
pH = 7,44 Sa O₂ = 92,2 % CO₂ total = 21 mEq/l
(Pa O₂ = 67 mm Hg à l'effort).

- La ventilation pulmonaire est strictement normale de même que la capacité de diffusion comme le démontre l'Exploration Fonctionnelle Respiratoire.

Valeurs Spirographiques	Mesurés	Théoriques
CV (ml)	4560	3900
VR (ml)	2140	
CT (ml)	6700	
VEMS (ml)	3420	3000
VEMS / CV	75 %	
Diffusion		
DL CO (ml/mn/mm Hg)	30,3	
DL CO/VA (ml/mn/mm Hg)	6,49	5,20

- Un bilan scintigraphique pulmonaire réalisé au Centre de Médecine Nucléaire (PR. M. BERGER) à l'Hôpital Neuro-cardiologique de LYON est sensiblement normal.

Les vues de perfusion sont normales. Il n'y a pas de troubles de distribution avant et après effort, les bases paraissent seulement peu ventilées.

Les courbes de wash-out sont normales et n'objectivent donc aucune composante rétentionnelle, en concordance d'ailleurs avec l'étude spirométrique qui ne met en évidence aucune composante obstructive.

Ainsi la seule note discordante réside donc dans l'existence de l'hypoxémie de repos s'expliquant probablement par un discret trouble de la ventilation basale, banale chez ce petit obèse. La ressaturation après effort s'explique donc par l'amélioration de la ventilation à ce niveau.

OBSERVATION 6.

(N₁ : 76 - 512 65)

ROC. . . Marcel, 50 ans.

Ouvrier manutentionnaire, il travaille le 17/09/76 de 20 h. à 22 h. à la surveillance d'une cuve à méthylation. Une fuite dans la canalisation d'arrivée du Diméthyl sulfate provoque une expansion du produit sur le couvercle chauffé de la cuve. Ressentant une douleur à type de cuisson au niveau des yeux, il quitte son poste au bout de 2 h. pour prévenir son chef d'atelier qui constate la flaque de DMS pourtant évidente.

Le médecin de l'entreprise aussitôt alerté pratique un lavage oculaire avec une solution basique et administre 4 mg IV de dexaméthasone.

Dans les antécédents, on note une hernie inguinale en 1966 et une hémî-néphrectomie pour lithiase compliquée en 1974.

Le malade est hospitalisé à 23 h.30 le même jour. L'examen montre alors : 78 Kg., 1,65 m., TA à 155/100 mm Hg, pouls régulier à 60/mn., température à 37°, rythme respiratoire à 18/mn. Le malade est calme, ne ressent aucune gêne respiratoire mais une irritation oculaire légèrement douloureuse avec petite hyperhémie conjonctivale. Pas de dyspnée, pas de cyanose mais perception de quelques sibilances dans les deux champs pulmonaires.

Le traitement pratiqué à l'hôpital consiste en un nouveau lavage des yeux avec sérum bicarbonaté isotonique ainsi qu'une oxygénothérapie avec lunettes.

L'évolution immédiate est ponctuée d'une recrudescence des signes auscultatoires pulmonaires : sibilances diffuses assez importantes dans les deux champs pulmonaires. Le malade reste 3 jours sous surveillance avec repos strict au lit de crainte d'un OAP tardif. Quelques foyers persistent encore lors de sa sortie, de même qu'une légère irritation conjonctivale.

Examens para-cliniques :

- Ionogramme plasmatique normal.
- Glycémie : 0,86 g/l (le 16/11) — 0,88 g/l (le 18/11).

- La gazométrie révèle une discrète hypoxémie :

Hé = 44 % Pa O₂ = 73 mm Hg Pa CO₂ = 35 mm Hg
 pH = 7,42 Sa O₂ = 94 % CO₂ total = 23,5 mEq/l

- La radiographie pulmonaire montre un aspect réticulé des deux champs pulmonaires prédominant aux bases, surtout à droite, et d'alvéolite modérée diffuse. Les ombres broncho-vasculaires hilaires sont un peu exagérées des deux côtés.
- L'examen ophtalmologique révèle une hyperhémie conjonctivale minime avec irritation mais sans baisse de l'acuité visuelle.

Consultation du 23/09/76 :

- Il existe une nette amélioration et l'absence d'irritation oculaire et trachéolaryngée.
- Le sujet déclare être essoufflé à l'effort et l'auscultation pulmonaire révèle un foyer de sibilances à la base droite, entendu surtout en inspiration profonde.
- L'E.F.R. montre un petit syndrome restrictif accompagné d'un syndrome obstructif (cf. tableau suivant).

Consultation du 30/09/76 :

- Le sujet est toujours dyspnéique.
- La radiographie pulmonaire montre un aspect réticulé persistant de la trame bronchique et une surcharge hilaire inchangée.
- L'E.F.R. confirme un syndrome mixte, mais avec un trouble restrictif majoré qui peut s'expliquer en partie par cette dyspnée encore importante.

	23/09/76		30/9/76
Valeurs Spirographiques	Théoriques	Mesurés	Mesurés
CV (ml)	3400	3050	2850
VEMS (ml)	2570	2000	1850
VEMS / CV	75,5 %	65,5 %	64,9 %

Un traitement corticoïde est instauré pendant un mois : 20 mg de prednisolone per os par jour avec régime sans sel.

Consultation du 28/10/76 :

Les signes d'auscultation à type de sibilances diffuses sont toujours importants avec persistance de la dyspnée, d'une toux et d'une irritation trachéale à type de brûlure. Une nouvelle hospitalisation est décidée.

Le malade est hospitalisé le 15/11/76. Le traitement suivant est entrepris pendant 10 jours :

- Perfusion de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone dans 500 cc de sérum glucosé à 5 % chaque matin.
- 0,5 mg IM de tétracosactide, 1 jour sur 2.
- 1,5 g d'oxytétracycline, 1 jour sur 2.
- régime sans sel.

Une E.F.R. avec gazométrie est pratiquée avant et après le traitement, et donne les résultats suivants :

	Hém %	Pa O ₂ mm Hg	Sa O ₂ %	CO ₂ tot. mEq/l	Pa CO ₂ mm Hg	pH	Pa O ₂ effort
16/11/76	50	73,5	95,5	21,3	30,2	7,44	75,5
3/12/76	50	66	94	22	31,6	7,44	68,5

Si les gaz du sang montrent, lors du premier examen, une discrète hypoxémie de repos en hypocapnie légèrement améliorée à l'effort, ils ne sont pas améliorés après le traitement.

Valeurs Spirographiques	16/11/76		3/12/76
	Théoriques	Mesurés	Mesurés
CV (ml)	3400	3600	3050
VR (ml)		2330	2850
CT (ml)		5750	5900
VEMS (ml)	2570	2250	1800
VEMS / CV		63 %	59 %
Diffusion			
DL CO (ml/mn/mm Hg)		27,3	
DL CO / VA (ml/mn/mm Hg)	4,95	7,16	

(Aucun pourcentage d'amélioration avec l'épreuve pharmacodynamique à l'aleudrine lors de l'examen du 16/11/76).

Les examens spirographiques ont été difficiles à obtenir du fait d'une toux importante déclanchée par l'expiration.

- La capacité vitale globalement normale lors d'un premier examen est nettement diminuée au second.
- Le trouble ventilatoire modéré et stable par rapport au mois de septembre est plus marqué après le traitement.

Consultation du 7/12/76 :

Le malade présente cliniquement une toux matinale importante et une dyspnée à l'effort (qui parait surtout le gêner à la chasse !).

A l'auscultation, des signes pulmonaires persistent : sibilances et expiration légèrement crépitante.

On peut considérer que l'on est actuellement à un stade séquellaire à type d'asthme.

OBSERVATION 7.

(N₁ : 76 - 644 17)

PUT. . . Etienne, 56 ans.

Chef d'équipe, il règle le débit d'une colonne de DMS alimentant un réacteur le 19/11/76. A 16 h., après la rupture du joint d'une vanne, le produit s'échappe et entre en contact avec un autoclave chauffé à 120°C sur lequel il se vaporise. Il semble que l'exposition soit de courte durée : 3 à 5 mn. Cependant, Monsieur PUT. . . ressent quelques picotements au niveau des yeux et de la gorge en allant chercher son masque.

A 22 h., il s'aperçoit "qu'il ne se sent pas bien". Une demi-heure plus tard, apparaissent des brûlures oculaires avec larmolement intense, des douleurs vives et une sensation de graviers oculaires, une constriction thoracique très douloureuse avec dyspnée inspiratoire surtout : "l'air lui manque".

Le sujet passe une nuit agitée à se lever et à se coucher. Le lendemain matin, vers 10 h., les yeux sont moins douloureux, la gêne respiratoire est moins intense mais le malade ne peut gravir ses cinq étages car "le souffle lui manque". Il note en outre une période d'aphonie passagère suivie de l'apparition d'une voix rauque et enrouée. Son médecin le fait hospitaliser à 14 h. le 20/11/76.

Une broncho-pneumonie à l'âge d'un an est le seul antécédent.

Tabagisme : 15 cigarettes/jour (pas d'inhalation de fumée). Pas d'éthylisme.

A l'arrivée à l'hôpital, l'examen révèle : 98 Kg., 1,79 m, TA à 120/70 mm Hg, pouls à 80/mn et régulier, température à 37,4⁰, toux sèche et quinteuse, pas de cyanose mais légère dyspnée inspiratoire, perception de râles crépitants de la base pulmonaire droite, pharynx rouge et irritatif, conjonctives rouges et suboedémateuses, raucité de la voix, érythrose du visage avec varicosités. Le foie n'est pas perçu. Le malade est calme et nous déclare que "jamais il ne se serait attendu à ce qui allait arriver".

Le traitement a comporté un lavage oculaire au sérum bicarbonaté isotonique, puis l'administration d'un collyre antibiotique et d'une pommade antiseptique calmante. Il a été pratiqué en outre une injection de 40 mg IV de méthylprednisolone le jour de son arrivée et une surveillance médicale.

L'évolution est marquée par une laryngite et une pharyngite banale avec raucité de la voix rapidement régressives, la disparition lente de gros râles de type crépitant aux deux temps respiratoires, et la persistance d'une toux importante et d'une conjonctivite bilatérale.

Le malade sort de l'hôpital le 26/11/76. Son traitement comporte la prise de 20 mg de prednisone dont les doses sont progressivement réduites.

Examens para-cliniques :

- Ionogramme plasmatique normal
- Glycémie : 1,16 g/l
- La radiographie pulmonaire montre un aspect réticulé de la trame bronchique prédominant aux bases et une surcharge hilare importante le premier jour. Dès le deuxième jour, diminution des ombres broncho-vasculaires hilaires, apparition d'une zone d'hypo-ventilation sous-segmentaire de la base gauche et horizontalisation des côtes.
- L'examen ophtalmologique objective une diminution de l'acuité visuelle à 8/10 à droite et à 7/10 à gauche le jour de l'hospitalisation, un fond d'oeil normal. Le 4ème jour, l'acuité visuelle est normale et les culs de sacs conjonctivaux dépourvus de brides.
- L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire pratiquée au 5ème jour ne montre pas de syndrome restrictif, mais un léger syndrome obstructif.

Valeurs Spirographiques	Mesurés	Théoriques
CV (ml)	4600	3600
VEMS (ml)	3200	2660
VEMS / CV	69,5 %	74 %

Evolution de l'état oculaire et ORL :

L'amélioration se dessine en quelques jours. Le malade ne se plaint plus de ses yeux et de sa gorge 13 jours après l'accident, mais conserve une petite hyperhémie conjonctivale.

Evolution de l'état pulmonaire :

Elle est beaucoup plus lente.

- **Cliniquement**, la toux reste longtemps importante, surtout le soir et le matin, le sujet dormant et supportant mal le décubitus. Cette toux diminue après un traitement comportant 0,50 mg IM de tétracosactide 1 jour sur 2 pendant 10 jours et 450 mg de theophylline - aminophylline par voie rectale chaque soir. L'auscultation est négative le 16/12/76.
- **Radiologiquement**, il persiste un aspect réticulé de la trame bronchique : image du poumon du fumeur moyen.

Le 20/01/77, le malade va mieux, ne tousse presque plus, ne présente aucune dyspnée. Il a repris son travail.

OBSERVATION 8.

(CAP : 76 - 8726)

SER. . . Christian, 25 ans.

Le 7/12/76 vers 11 h. du matin, par suite d'une élévation anormale de la température dans une cuve de réaction, et de la fuite qui s'en suit, Monsieur SER. . . reçoit une projection minime de DMS sur la joue gauche et le front. Aussitôt après, il se lave à l'eau et au savon. La lecture de la fiche technique de l'usine l'affole un peu, l'angoisse et il pratique de nouveaux lavages.

Il se rend à 14 h.30 à l'hôpital qui nous appelle. Le malade se présente alors très anxieux et l'examen montre : TA à 130 mm Hg pouls à 85/mn ; température normale, aucun signe pulmonaire perçu à l'auscultation, peau saine et normale, pas de signes oculaires. Il se plaint de brûlures à la gorge et de sensations de brûlures au niveau des points de projection cutanée.

La réponse à notre demande d'évolution par lettre nous apprend :

- Apparition d'un érythème avec irritation cutanée au point de projection rétrocedant rapidement sans atteinte du revêtement cutané.
- Une petite toux et une gêne respiratoire non précisée régressent avant le 3ème jour, l'auscultation pulmonaire restant normale durant ce laps de temps.
- Le malade reste 3 jours sous surveillance médicale et bénéficie d'une oxygénothérapie par sonde nasale.

OBSERVATION 9.

(N₁ : 77 - 014 31)

BRU. . . Jean, 40 ans.

Chef d'équipe, il règle le 6/01/77 les différentes opérations devant conduire à une réaction de méthylation dans un réacteur. Le chargement du DMS qui doit s'effectuer sous vide, est pratiqué sous pression à l'aide d'air comprimé. Vers 19 h., il se produit une fuite. Coupant l'arrivée du produit, il vidange le circuit et change le joint défectueux après avoir mis des gants et des lunettes de protection. Sur le sol, une quantité d'environ 0,5 l de DMS s'est répandue et est neutralisée avec du carbonate de soude.

1 h.30 à 2 h. plus tard, le sujet ressent une irritation oculaire et nasale. C'est alors seulement que le produit neutralisé est évacué au canal par de l'eau et que l'atelier est ventilé. Il quitte son travail à 21 h.15.

A 23 h. se développe un tableau clinique important : douleurs intenses et impression de graviers oculaires surtout à l'occlusion des paupières associés à un larmoiement important ; rhinorrhée ; dyspnée avec encombrement bronchique et toux ; oppression thoracique peu douloureuse. Par la suite, apparaît une légère phase d'aphonie, puis la voix devient rauque et enrouée. Mais l'intensité croissante des douleurs oculaires associées à une photophobie conduit le patient à se rendre à la consultation d'Ophtalmologie du pavillon C de l'Hôpital E. HERRIOT.

Dans les antécédents, on relève une hépatite ictérique (il y a 20 ans), une brûlure oculaire de l'oeil droit par agent alcalin (il y a 9 ans), et un ulcère de l'estomac (il y a 6 ans). Il ne fume pas et ne boit pas.

Il est hospitalisé à 7 h. au pavillon d'urgence. L'examen montre alors : 91 Kg., 1,80 m, TA à 150/80 mm Hg, pouls à 80/mn, température à 37,8°, conjonctives très hyperhémisées avec léger oedème palpébral et douleurs oculaires intenses, irritation nasale douloureuse (le malade respire par la bouche), pas de cyanose mais une légère dyspnée inspiratoire, petit encombrement pharyngé avec toux sèche, perception de quelques râles pulmonaires. L'examen abdominal est normal, absence de signe urinaire ; le sujet est calme, mais prostré et anxieux.

Le traitement comporte une oxygénothérapie à la sonde nasale avec eau bicarbonatée dans le barboteur, un anti-inflammatoire par voie générale et des aérosols de dexaméthasone. Du point de vue ophtalmologique, après un lavage oculaire au sérum physiologique

et à l'eau bicarbonatée, puis pansements occlusifs, il est administré divers collyres : atropinique, antibiotique, et cicatrisant de la cornée.

L'évolution des signes auscultatoires pulmonaires est rapidement régressive. Il persiste une voix enrouée mais pas de douleurs laryngo-trachéales. Le malade signale quelques quintes de toux non productives sans cause évidente. Mais il subsiste une douleur oculaire avec impression de graviers à l'occlusion des paupières et lors des mouvements des globes oculaires. Le malade quitte l'hôpital le 10/01/77. Le port de lunettes teintées et la poursuite de l'instillation des collyres lui sont recommandés.

Examens para-cliniques :

- Ionogramme plasmatique normal
- Glycémie : 1,02 g/l (stable durant le séjour)
- La gazométrie faite le premier jour montre une alcalose respiratoire liée peut être à l'anxiété du malade.

Hé = 47 %
pH = 7,51

Pa O₂ = 90,5 mm Hg
Sa O₂ = 97 %

Pa CO₂ = 28 mm Hg
CO₂ total = 23 mEq/l

- La radiographie pulmonaire montre le premier jour une atteinte parenchymateuse de type alvéolite oedémateuse, une légère accentuation des ombres broncho-vasculaires hilaires, une horizontalisation des côtes et une réticulisation importante du lobe inférieur droit.
- L'examen ophtalmologique en consultation décèle une brûlure oculaire bilatérale avec hyperhémie conjonctivale importante, de vastes lésions fluo. ⊕ sur les parties centrales de la cornée et une acuité visuelle à 1/10 à droite et à 1,5/10 à gauche. L'amélioration est lente, car à sa sortie d'hôpital le malade conserve une acuité visuelle à 1,5/10 des deux côtés et des lésions d'érosion fluo. ⊕ superficielles.
- L'examen ORL, au 2ème jour, révèle une muqueuse laryngée normale ainsi qu'un léger aspect inflammatoire de la muqueuse trachéale haute et du tiers postérieur des cordes vocales.
- L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire au 4ème jour est normale.

Valeurs Spirographiques	Mesurés	Théoriques
CV (ml)	5100	4400
VEMS (ml)	3700	3390
VEMS / CV	73,5 %	77 %

Le malade est à nouveau hospitalisé 8 jours, dans le service d'Ophtalmologie (PR. R. HUGONNIER, PR. M. RAVAUT, PR. L. DURAND), le 12/01/77 pour une papillite, avec aspect de flou papillaire dans les secteurs nasal et temporal, prédominante à droite.

On note alors :

	OEIL DROIT	OEIL GAUCHE
ACUTE VISUELLE	5/10 avec trou sténopéique Parinaud 4	7/10 avec trou sténopéique Parinaud 3
CORNEE	Fluo. ☉ pas de tyndall	Fluo. ☉ pas de tyndall
PUPILLE	mydriase médicamenteuse	mydriase médicamenteuse
TENSION ORBITAIRE	10 A	10 A
FOND D'OEIL	Oedème papillaire + Manchon blanchâtre autour des gros vaisseaux.	Papille hyperhémiee sans oedème vrai. Petite bulle vésiculaire.

Le traitement comporte une perfusion de 150 mg de chlorhydrate de papavérine avec 8 mg de dexaméthasone dans 250 cc de sérum glucosé isotonique et 20 mg IM de dibenzoïde par jour pendant 6 jours.

Huit jours plus tard, l'examen montre :

- Une cornée cicatrisée, fluo. ☉, des deux côtés à la lampe à fente.
- Une tension orbitaire à 12 A à droite et à gauche.
- Au fond d'oeil, si la papille est sensiblement normale à gauche, elle est toujours hyperhémiee et les vaisseaux sont congestifs à droite.
- Les champs visuels sont normaux.

- La vision des couleurs montre une anomalie pour l'orange et le vert, anomalie de type daltonisme pour le vert.

Revu en consultation le 27/01/77, l'acuité visuelle est à 10/10 des deux côtés sans correction, mais il subsiste une petite hyperhémie papillaire au fond d'oeil à droite.

OBSERVATION 10.

(N₁ : 77 - 014 38)

BAR. . . Michel, 18 ans.

Conducteur d'appareil, il travaille au même poste que BRU. . . Jean (observation précédente) et effectue le chargement de DMS.

Comme son chef d'équipe, il se plaint 2 h. après la fuite, de picotements peu douloureux au niveau des yeux et présente une rougeur oculaire avec larmoiements.

A 22 h., les phénomènes oculaires sont plus importants : larmoiement intense, sensation de brûlure, douleur avec sensation de grains de sable à l'occlusion des paupières, brouillard visuel et photophobie. En outre, il présente une irritation laryngo-pharyngée, mais pas de gêne respiratoire.

Examiné à la consultation d'Ophtalmologie du pavillon C, il est adressé au service d'urgence après institution d'un traitement.

Ses antécédents comportent : appendicectomie en 1971 - fracture du tibia lors d'un accident du travail en 1975 - épistaxis il y a 1 mois - ni tabagisme, ni éthylisme.

Il est hospitalisé à 15 h. le 7/01/77 et l'examen montre alors : 60 Kg., 1,70 m., TA à 120/80 mm Hg, pouls à 112/mn, température à 38,6°, hyperhémie conjonctivale importante et légères douleurs oculaires, irritation laryngée, voix rauque et enrouée, pas de dyspnée ni de toux, mains violacées sans cyanose unguéale nette, auscultation pulmonaire normale, aucun signe urinaire. Le malade est calme et même somnolent ; l'examen neurologique est normal. Mais il vomit son repas du soir.

Le traitement comporte un lavage oculaire au sérum physiologique, l'administration de collyres atropinique, antibiotique et cicatrisant de la cornée, ainsi que des pulvérisations de dexaméthasone.

L'évolution est favorable. La température revient à la normale au bout d'un jour (37,1°). Lorsque le malade quitte l'hôpital le 11/01/77, il subsiste une voix enrouée et rauque, et une irritation oculaire sous forme de picotements sans phénomènes douloureux importants.

Examens para-cliniques :

- Ionogramme plasmatique normal
 - Glycémie : 0,99 g/l
 - La gazométrie faite le premier jour est normale :

Hé = 43 %	Pa O ₂ = 88,5 mm Hg	Pa CO ₂ = 37 mm Hg
pH = 7,42	Sa O ₂ = 96 %	CO ₂ total = 25 mEq/l
 - La radiographie pulmonaire montre une très discrète accentuation des ombres broncho-vasculaires hilaires prédominant à gauche.
 - L'examen ophtalmologique révèle :
 - *Oeil Droit* :
 - acuité visuelle à 2/10 (Parinaud 6)
 - réflexe photo-moteur peu marqué
 - érosion cornéenne superficielle fluo. ⊕
 - oedème de la cornée
 - aspect de descemetite dans la zone fluo. ⊕
 - pas de tyndall
 - *Oeil Gauche* :
 - acuité visuelle à 2/10 (Parinaud 6)
 - érosion cornéenne superficielle fluo. ⊕
 - oedème de la cornée
 - pas de descemetite, ni de tyndall
- Par ailleurs, follicules sur les conjonctives palpébrales inférieures très hyperhémées.
- L'examen ORL au 2ème jour montre des bandes ventriculaires et des cordes vocales oedématisées et inflammatoires dont la mobilité est normale.
 - L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire au 3ème jour décèle un léger syndrome restrictif.

Valeurs Spirographiques	Mesurés	Théoriques
CV (ml)	4000	4150
VEMS (ml)	3350	3450
VEMS / CV	83,7 %	83 %

L'évolution des troubles oculaires est suivie à la consultation d'Ophtalmologie.

- Le fond d'oeil qui montre une papille légèrement rouge le 12/01, redevient rapidement normal.
 - La cornée est normale des deux côtés, fluo. ⊖ , le 12/01.
Pas de descemetite, ni de tyndall.
 - L'acuité visuelle le 14/01 montre :
 - O D : 7/10 sans correction - 9/10 avec trou sténopéïque
 - O G : 2/10 sans correction - 5/10 avec trou sténopéïque
- Le 24/01, elle est à 10/10 de deux côtés avec trou sténopéïque.
- La conjonctive bulbaire est toujours hyperhémée le 24/01.

OBSERVATION 11.

(CAP : 77 - 144)

QUE. . . Germinal, 22 ans.

Conducteur d'appareil, il travaille dans le même atelier que BRU. . . Jean (cas n° 9), mais son poste de travail est légèrement éloigné du lieu de l'accident (15 m.). Cependant à la fin de son travail, vers 21 h.30, il ressent de petits picotements oculaires.

Vers minuit, les signes fonctionnels sont plus importants avec : larmolement et occlusion oculaire douloureuse, photophobie, rhinorrhée, gêne respiratoire et surtout trachéale, toux sèche et quinteuse.

Le lendemain, vers 9 h., il est envoyé par un contremaître de l'entreprise à la consultation d'Ophtalmologie du pavillon C. L'examen révèle une blépharo-conjonctivite bilatérale et une kératite à droite ; l'acuité visuelle est à 8/10 des deux côtés.

Le traitement instauré est à base de collyre antibiotique et décongestif.

L'évolution se fait progressivement, avec régénération de l'acuité visuelle à 10/10 sans correction le 14/01. Le même jour, l'examen montre une hyperhémie conjonctivale avec quelques follicules sur la conjonctive, une cornée fluo. ☉ des deux côtés, quelques sécrétions séro-muqueuses dans les culs de sac, une chambre antérieure normale. Le fond d'oeil a toujours été normal.

Le malade vu en consultation au Centre Anti-poisons à 16 h.25 ne présente pas d'antécédents particuliers. Pas d'éthylisme, ni tabagisme.

L'examen montre alors : 64 Kg, 1,70 m, TA à 140/80 mm Hg, pouls à 104/mn, une hyperhémie conjonctivale importante avec larmolement, une légère photophobie, pas de dyspnée, une auscultation pulmonaire normale, et une certaine instabilité due à son anxiété.

La radiographie pulmonaire révèle une légère accentuation de la trame pulmonaire.

OBSERVATION 12.

(CAP : 77 - 145)

LER. . . Alain, 23 ans.

Conducteur d'appareil, il travaille avec QUE. . . Germinal (observation précédente), donc légèrement éloigné aussi du lieu de l'accident. Il ressent 1 h. plus tard une irritation oculaire.

Vers 1 h. du matin, apparaissent une occlusion douloureuse et incomplète des paupières associée à un larmoiement intense sans photophobie, une rhinorrhée, une irritation laryngo-pharyngée.

Il se rend à la consultation d'Ophtalmologie du pavillon C à 9 h. du matin avec son camarade de travail.

L'examen révèle une brûlure oculaire bilatérale sans lésion cornéenne et une légère conjonctivite bilatérale. L'acuité visuelle est de 5/10 à droite et de 10/10 à gauche.

Le traitement se résume à un collyre antibiotique.

L'évolution se fait rapidement vers la récupération de l'acuité visuelle. La cornée de l'oeil droit qui lors d'un second examen révèle un piqueté fluo. ⊕ prélimbique cicatrise très vite : elle est normale le 14/01. La tension orbitaire est à 18 A des deux côtés.

Il est vu en consultation avec son camarade vers 17 h. le lendemain de l'intoxication. Pas d'antécédents particuliers. Pas d'éthylisme, ni de tabagisme.

L'examen montre alors : 69 Kg, 1,70 m, TA à 140/80 mm Hg, pouls à 72/mn, hyperhémie conjonctivale importante avec léger larmoiement, pas de photophobie, pas de dyspnée et auscultation pulmonaire normale.

La radiographie pulmonaire objective une légère accentuation de la trame pulmonaire prédominante aux bases.

OBSERVATION 13.

(CAP : 77 - 146)

HEN. . . Guy, 57 ans.

Conducteur d'appareil sans poste fixe, il est de passage au moment de la fuite et reste 10 mn. "pour aider ses collègues" à changer le joint défectueux.

A 20 h.30, il ressent des picotements oculaires accompagnés d'un larmoiement intense.

Vers 23 h., apparaissent des douleurs oculaires vives, un oedème palpébral à prédominance sous-orbitaire, des céphalées, mais pas de signes pulmonaires.

Il se présente à la consultation d'Ophtalmologie de l'Hôpital de la Croix Rousse le lendemain matin à 7 h.

L'examen se fait sous oxybuprocaine à cause d'un blépharospasme. On note des conjonctives très hyperhémisées, une buée épithéliale et des voies lacrymales perméables.

Après un lavage sous pression des yeux et des culs de sac conjonctivaux, il est administré un collyre atropinique et une pommade antiseptique calmante.

L'évolution est marquée par l'extension de l'hyperhémie conjonctivale envahissant la cornée qui reste normale, fluo. $\ominus$, sans oedème, ni descemetite. Le 17/01, le malade conserve toujours une hyperhémie conjonctivale.

Il est vu en consultation au Centre Anti-poison 5 jours après l'intoxication.

Aucun antécédent particulier. Tabagisme (15-20 cigarettes par jour). Pas d'éthylisme avoué, mais facies vultueux avec varicosités des pommettes, haleine beaujolaise et foie à trois travers de doigts ! . . .

L'examen montre alors : 65 Kg, 1,67 m, TA à 150/90 mm Hg, pouls à 72/mn, des conjonctives palpébrales légèrement hyperhémisées sans larmoiement, une auscultation pulmonaire normale, pas d'anomalie de la voix.

La radiographie pulmonaire révèle une accentuation très importante de la trame pulmonaire à l'aspect réticulé prédominant aux bases.

*Les principales données concernant les circonstances étiologiques,
les manifestations cliniques et les examens para-cliniques
effectués chez nos 13 patients
sont effectués dans les tableaux I, II, et III.*

TABLEAU I : CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

OBSERVATIONS	INTOXIQUES	DUREE D'EXPOSITION	CIRCONSTANCES	PROTECTION
1	EYD... Maurice 38 ans - 70 kg - 1,70 m.	2 H.	Nettoyage d'une conduite	Masque à cartouche pendant 1 H.
2	CRE... Louis 58 ans - 54 kg - 1,60 m.	1 H. 30 Mn.	Chargement par came	Combinaison anti-acide - gants - lunettes - pas de masque.
3	AND... Michel 33 ans - 60 kg - 1,65 m.	30 Mn.	Déchargement de cuves vides non fermées	Pas de protection
4	DER... Noël 48 ans - 81 kg - 1,63 m	idem	idem	idem
5	FOM... Raymond 44 ans - 88 kg - 1,70 m.	30 Secondes (Aspersion)	Chargement wagon-citerne	Gants - Masque
6	ROC... Marcel 50 ans - 78 kg - 1,65 m.	2 H.	Fuite canalisation	Aucune.
7	PUT... Etienne 56 ans - 98 kg - 1,79 m	3 à 5 Mn.	rupture du joint d'une vanne	Aucune.
8	SER... Christian 25 ans -	qqs. secondes (Aspersion)	Fuite	Inconnue.
9	BRU... Jean 40 ans - 91 kg - 1,80 m	1 H. 30 Mn - 2 H.	Rupture du joint d'une vanne	Gants - lunettes pendant la réparation
10	BAR... Michel 18 ans - 60 kg - 1,70 m	2 H.	idem	Aucune
11	QUE... Germain 22 ans - 64 kg - 1,70 m	2 H.	idem	idem
12	LER... Alain 23 ans - 69 kg - 1,70 m	2 H.	idem	idem
13	HEN... Guy 57 ans - 65 kg - 1,67 m	10 Mn.	idem	idem

TABEAU II : MANIFESTATIONS CLINIQUES

CAS	LATENCE	MANIFESTATIONS OCULAIRES	MANIFESTATIONS RHINO-PHARYNGO-LARYNGEES	MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES	AUTRES MANIFESTATIONS
1	3 H. 30 MN	- Hyperhémie conjonctivale. - Sensation de graviers oculaires - Larmoiement - Brouillard visuel.	- Irritation des muqueuses. - Rhinorrhée. - Aphonie passagère. - Dysphonie - voix rauque.	- Dyspnée inspiratoire avec gêne constrictive. - Toux sèche, puis productive.	- Céphalées fronto-pariétales constrictives. - Dysphagie.
2	30 MN	- Hyperhémie conjonctivale - Oedème palpébral - Photophobie. - Myosis - Larmoiement.	- Rhinorrhée - Encombrement pharyngé - Voix rauque.	- Dyspnée inspiratoire et expiratoire - Bronchospasme - O A P - Encombrement broncho-alvéolaire. - Râles bulleux et sibilances diffuses - Toux.	- Nausées, vomissements, météorisme abdominal. - HTA, tachycardie. - Erythème et oedème du visage, cyanose des lèvres, hypersudation - Obnubilation, agitation.
3	5 H.	- Irritation conjonctivale. - Brûlures oculaires. - Oedème palpébral. - Sensation de graviers oculaires. - Larmoiement.	- Irritation des muqueuses. - Aphonie passagère. - Voix rauque. - (Rhinorrhée)	- Dyspnée inspiratoire. - Douleur thoracique constrictive. - Toux sèche et quinteuse, puis productive.	
4	5 H.	- Inflammation conjonctivale. - Brouillard visuel. - Sensation de sable oculaire. - Oedème palpébral.	- Catarrhe oculo-nasal - Encombrement pharyngolaryngé. - Voix rauque.	- Toux sèche et quinteuse. - Encombrement bronchique. - Expectorations blanchâtres. - Dyspnée inspiratoire. - Sibilances diffuses - O A P.	- Météorisme abdominal. - Erythème facial irritatif, cyanose modérée, hypersudation.
5	2 H. 15 MN.	- Inflammation conjonctivale légère		- Irritation trachéo-bronchique.	
6	2 H. 30 MN.	- Douleur oculaire. - Inflammation avec hyperhémie conjonctivale.		- Sibilances diffuses. - Dyspnée. - Toux.	

Tableau II (suite)

7	6 H.	- Brûlures oculaires. - Larmoiement. - Sensation de graviers oculaires - Hyperhémie conjonctivale - Léger oedème palpébral.	- Anosmie passagère. - Aphonie passagère. - Voix rauque.	- Dyspnée inspiratoire. - Constriction thoracique - Toux sèche et quinteuse. - Râles crépitants.	- Agitation
8	3 H 30 MN.		- Brûlures de la gorge.	- Toux. - Gêne respiratoire non précisée.	- Sensation de brûlures cutanées. - Erythème avec irritation cutanée.
9	4 H.	- Brûlures oculaires. - Larmoiement. - Sensation de graviers oculaires. - Photophobie. - Hyperhémie conjonctivale. - Oedème palpébral	- Rhinorrhée. - Aphonie passagère. - Voix rauque. - Irritation nasale douloureuse. - Encombrement pharyngé.	- Dyspnée inspiratoire. - Oppression thoracique. - Toux sèche. - Encombrement bronchique. - Râles pulmonaires.	- Température à 37,8° - Prostration
10	3 H.	- Brûlures oculaires. - Larmoiement. - Sensation de grains de sable. - Photophobie. - Brouillard visuel. - Hyperhémie conjonctivale.	- Irritation pharyngo-laryngée. - Voix rauque.		- Température à 38,6° - Somnolence. - Vomissements.
11	5 H.	- Occlusion oculaire douloureuse. - Larmoiement. - Photophobie. - Inflammation conjonctivale.	- Rhinorrhée	- Gêne trachéo-bronchique. - Toux sèche et quinteuse.	
12	6 H.	- Occlusion oculaire douloureuse - Larmoiement. - Hyperhémie conjonctivale.	- Rhinorrhée - Irritation pharyngo-laryngée.		
13	4 H.	- Douleurs oculaires. - Larmoiement. - Oedème palpébral. - Blépharospasme. - Hyperhémie conjonctivale.			- Céphalées.

TABLEAU III : EXAMENS PARA-CLINIQUES

CAS	OPHTALMOLOGIQUE	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE	FIBROSCOPIE BRONCHIQUE CYTOLOGIE	GAZOMETRIES E. F. R.
1	- AV = 1/10 bilatérale - Ulcère cornéen bilatéral			
2	- AV = 4/10 bilatérale - Cornée claire - F O normal	- Rougeur inflammatoire des cordes vocales, de la sous-glotte, du pharynx et du larynx.	- FIBRO : bronches inflammatoires avec calibre diminué - muqueuse épaisse, jaune-blanchâtre avec des aspects de nécrose - sécrétions muco-purulentes - CYTO : aspect inflammatoire des signes de dysplasie et quelques éléments métaplasiques.	- GAZO. : acidose mixte initiale, légère hypoxémie - EFR : syndrome restrictif modéré - discret trouble obstructif diminution de la capacité de diffusion. - Syndrome obstructif sequelaire.
3	- AV normale - Pas de lésion cornéenne - Conjonctivite bilatérale (adénovirus).	- Laryngite hyperkératosique		- GAZO. : hypoxémie - EFR : trouble ventilatoire restrictif sequelaire.
4	- AV : ? - Brûlure cornéo-conjonctivale	- Brûlure muqueuse infectée de l'endolarynx, de la sous-glotte et de la trachée	- FIBRO : cordes vocales inflammatoires - muqueuse rouge-carminée avec plaques blanchâtres pas de sténose - hypersecrétion. - CYTO : aspect inflammatoire cellules "malignes", puis normales!	- GAZO. : hypoxémie - EFR : trouble du rapport ventilation sur perfusion
5	- AV normale - Pas de lésion cornéenne			- GAZO. : hypoxémie - EFR : normale - SCINTIGRAPHIE : discret trouble de la ventilation basale.
6	- AV normale			- GAZO. : hypoxémie - EFR : syndrome mixte restrictif et obstructif.

Tableau III (suite).

7	- AVD = 8/10 ; AVG = 7/10 - FO normal				- EFR : léger syndrome obstructif.
8					
9	- AVD = 1/10 ; AVG = 1,5/10 - Vastes ulcérations cornéennes bilatérales. - FOD = Oedème papillaire. - FOG = papille hyperhémie.	- aspect inflammatoire de la muqueuse trachéale haute et des cordes vocales.			- GAZO. : alcalose respiratoire. - EFR : normale
10	- AVD = 2/10 bilatérale. - Erosion cornéenne superficielle bilatérale. - Oedème cornéen bilatéral. - F O normal.	- Oedème et inflammation des cordes vocales et des bandes ventriculaires.			- GAZO. : normale - EFR : très léger syndrome restrictif.
11	- AV = 8/10 bilatérale. - Blépharo-conjonctivite bilatérale - Kératite D.				
12	- AVD = 5/10 ; AVG = 10/10 - Pas de lésion cornéenne				
13	- AV = ? - Pas d'atteinte cornéenne				

C H A P I T R E I V .

TOXICOLOGIE CLINIQUE

I — PHYSIO-PATHOLOGIE

Le mécanisme d'action du DMS n'est pas complètement éclairci et bien des points demeurent mystérieux.

Certains auteurs, WEBER en 1901 (49), PRETI en 1923, RASTELLI en 1937, pensent pouvoir affirmer sur la base de recherches expérimentales effectuées sur des animaux de laboratoire que le DMS n'agit qu'en tant que molécule indissociée.

Les composés dissociés sont, à leur point de vue, en trop faible quantité pour pouvoir entraîner des altérations dégénératives de certains parenchymes (foie, rein, cerveau) et occasionner de tels troubles, notamment du système nerveux central (32), (37), (49). Ainsi l'effet narcotique de cet ester, dû à son radical méthyle, ne peut être que le résultat de la molécule complète, indissociée.

D'autres auteurs par contre, WACHTEL en 1920 (48), DE GROSZ en 1937 (20), LEHMANN et FLURY en 1938, ANTONIOLI en 1937 (2), BRINA en 1946 (5) admettent que le DMS est absorbé en tant que molécule non dissociée. Cette dernière s'hydrolyse d'abord dans les tissus en acide sulfurique et en méthanol, lequel est ensuite oxydé en formaldéhyde et acide formique. Ce sont ces réactions d'hydrolyse et d'oxydation qui seraient à l'origine des altérations tissulaires.

DUVERNEUIL en 1957 (11) et ROCHE et Coll. en 1962 (39) expliquent par l'hydrolyse lente du produit "les deux séries de symptômes observés :

- d'une part les signes d'irritation des muqueuses, notamment oculaires, pharyngolaryngées, respiratoires par l'acide sulfurique ;
- d'autre part, les céphalées, les vertiges, la sensation ébrieuse voire même l'atteinte oculaire avec baisse de l'acuité visuelle, liés au méthanol dont on connaît la toxicité pour le système nerveux et notamment pour le nerf optique".

Pour GHIRINGHELLI et Coll. (17) ainsi que pour FOURNIER (15), la pathogénie de l'intoxication par le Diméthyl sulfate s'explique surtout par le caractère alkylant de la substance, accessoirement par le passage dans le sang des produits d'hydrolyse de la molécule : acide

sulfurique et alcool méthylique. Ces faits paraissent vérifiés par une expertise toxicologique pratiquée dans un cas d'intoxication mortelle, où l'alcool méthylique fut mis en évidence dans le sang et les viscères (16).

Sur la base d'expérimentation animale et à partir d'une expertise et une enquête faites dans une usine fabriquant du DMS, DRUCKREY et Coll. (9) estiment que le Diméthyl sulfate est à l'origine de carcinome du poumon et qu'il présente une activité toxique par résorption. Ils établissent une relation entre la propriété alcoylante du produit et l'activité cancérogène : "Le DMS, substance monofonctionnelle (agent alkylant à une seule fonction : CH_3) peut être un agent de méthylation des acides nucléiques et agir comme un mutagène".

II – ETIOLOGIE DES INTOXICATIONS.

C'est une intoxication professionnelle qui est en général accidentelle. Dans la majorité des cas publiés, l'intoxication est toujours secondaire à un accident :

- lors du transport du fabricant à l'établissement utilisateur, ou du magasin de stockage de cet établissement aux postes d'emploi ;
- au cours des opérations de vidange, qu'il s'agisse de transvasement ou de distribution ;
- au cours de la manipulation et du fonctionnement des matériels, appareils, et dispositifs d'utilisation ;
- lors de la réparation du matériel de stockage et d'utilisation, etc. . . .

L'intoxication est habituellement due à l'inhalation de vapeur, plus rarement à un contact cutané, dont quelques cas sont cependant rapportés, soit par contact avec des vêtements souillés associé à une inhalation par évaporation (3) (29) (49), soit par transport manuel suivi de lésions scrotales chez des travailleurs italiens (4).

En outre, la littérature fait état d'un cas de suicide par absorption (32) et d'un cas d'ingestion mortelle par méprise (7).

Cette étiologie professionnelle accidentelle se retrouve dans nos treize observations dont onze comportent une voie d'entrée par inhalation, accompagnée d'un contact cutané dans le cas n° 2. Si les deux autres cas (5 et 8) présentent un contact cutané, une inhalation concomittente ne peut être exclue totalement.

III— L'INTOXICATION AIGUE.

La toxicité aigue du DMS chez l'homme est très vite apparue aux chimistes et aux médecins du fait des tableaux cliniques gravissimes et souvent mortels observés dans les premières années de son utilisation (49). L'amélioration des conditions de travail et l'utilisation de meilleurs procédés techniques ont diminué la mortalité : seul deux cas mortels d'intoxication professionnelle sont décrits depuis 35 ans (16) (40). Cependant, si des formes légères peuvent survenir, les formes graves demeurent toujours dangereuses.

Les résultats de l'expérimentation animale ainsi que les observations des intoxications accidentelles chez l'homme montrent que l'action du produit est proportionnelle au temps d'exposition et à sa concentration. Mais il n'est pas prouvé qu'une exposition prolongée à une faible concentration soit plus dangereuse qu'une exposition de courte durée à une concentration plus élevée. De ce fait, il semble exister une certaine susceptibilité et réactivité personnelles face à l'intoxication.

A - Clinique.

1 - Latence d'action :

Le danger de l'intoxication tient au retard d'apparition des symptômes susceptibles d'inquiéter le malade. C'est rarement une agression très brutale avec asphyxie rapide en quelques minutes. En règle générale, les signes apparaissent brusquement, mais avec une latence moyenne de 3 à 5 heures, dépassant parfois 6 heures.

Le caractère insidieux de l'atteinte tient à deux faits :

- Le DMS est un liquide incolore, d'odeur légère et peu caractéristique (surtout dans le cadre d'une grande entreprise chimique !).
- En outre, il agit dans la première phase du contact comme un anesthésiant des muqueuses, des voies aériennes supérieures et des poumons (12), (29), (32).

Elle peut cependant être marquée parfois par des signes d'irritation locale : picotement et larmolement des yeux, irritation du nez et de la gorge.

Cette même latence s'observe dans nos observations comme le met en évidence le tableau I. Cependant, l'agression se manifeste plus rapidement dans le deuxième cas : 30 mn. après une exposition prolongée de 1 h.30.

L'atteinte est d'ailleurs plus sévère par la suite : symptomatologie pulmonaire grave s'expliquant d'une part par l'absence de masque durant le travail et d'autre part par d'importants antécédents bronchitiques.

Les patients 3 et 4 présentent durant leur travail des picotements de la gorge et des yeux, une rhinorrhée et une toux.

L'atmosphère riche en acide sulfurique, provenant de l'hydrolyse du DMS répandu sur le plateau non aéré du camion qu'ils déchargeaient, explique la rapidité d'apparition de la symptomatologie.

Les malades 9-10-11-12-13 se plaignent, 1 à 2 heures après la fuite, d'irritations oculaire et nasale avec larmolement précédant d'environ quatre heures la survenue d'un tableau plus grave.

Là encore, ces petits signes d'appel sont vraisemblablement dûs à l'acide sulfurique provenant de l'hydrolyse du DMS mal neutralisé.

2 - Les formes légères :

Les premiers signes à apparaître sont des irritations oculaire, nasale ou de la gorge en présence de vapeur, ou un érythème avec sensation de brûlure lors d'un contact cutané (45).

Par la suite, l'irritation des muqueuses peut être plus importante : larmolement, rhinorrhée, toux sèche ou productive, dyspnée modérée sans signe d'auscultation pulmonaire. L'atteinte cutanée peut se développer sous forme de petits phlyctènes et d'un léger oedème localisé au point de contact.

Nos malades 5 et 8 sont affectés de ce type d'intoxication.

3 - Les formes graves :

Leur tableau clinique est élaboré à partir des publications de la littérature : (2), (4), (11), (16), (20), (29), (32), (39), (45).

a - Manifestations oculaires :

Elles sont en général au premier plan :

- Irritation, puis douleur à type de brûlure augmentée par les mouvements des paupières ou des globes, larmolement intense et hyperhémie conjonctivale.
- Oedème palpébral localisé, chémosis, blépharospasme pouvant aller jusqu'à l'occlusion totale de l'oeil
- Photophobie, vision floue.
- Myosis (16).

L'examen peut objectiver immédiatement ou tardivement :

- Une baisse plus ou moins marquée de l'acuité visuelle.
- Une ulcération de la cornée en plage ou sous forme de piqueté diffus avec oedème du stroma cornéen.
- Une réduction des champs visuels d'importance variable (1), (2), (4).
- Une modification de la vision des couleurs, notamment pour le rouge et le vert (1), (2), (4), (34).
- Au fond d'oeil, une atteinte du nerf optique qui apparaît pâle surtout à la périphérie mais sans atteinte dégénérative (4) (34).

L'analyse des observations rapportées permet de constater que la symptomatologie est voisine de celle ci-dessus mentionnée.

Cependant trois faits méritent d'être souligner :

- *Si l'acuité visuelle est normale dans 3 cas (3-5-6), inconnue dans 3 autres (4-8-13), elle est légèrement diminuée dans 3 observations (3-5-6) et considérablement abaissée dans 4 (1-2-9-10) malgré le port de lunettes protectrices dans 2 d'entre elles (2-9).*
- *Chez 3 malades (1-9-10), une ulcération cornéenne fait suite à une atteinte par des vapeurs de DMS.*
- *En outre, dans un cas (9), un oedème papillaire apparaît. Il regresse bien sous traitement, sans atteinte des champs visuels, mais avec une altération de la vision des couleurs pour l'orange et le vert.*

L'action corrosive du produit, lié à la formation d'acide sulfurique, explique aussi bien les ulcérations cornéennes que la simple opacification par oedème intersticiel de la cornée, pouvant entraîner une diminution importante de l'acuité visuelle. Cependant, la présence d'un oedème papillaire pose le problème d'une éventuelle action de l'alcool méthylique s'associant aux phénomènes congestifs locaux.

b - Manifestations rhino-pharyngo-laryngées :

Elles accompagnent généralement les précédentes. :

- Anosmie et agueusie, le plus souvent transitoires (29), (37).

- Rhinorrhée (souvent catarrhe oculo-nasal), épistaxis et parfois perforation de la cloison nasale (3), (22).
- Aphonie passagère, dysphonie, voix rauque persistant plusieurs jours.
- Encombrement laryngo-pharyngé.
- Dyspnée laryngée possible.

L'examen ORL objective un état inflammatoire et congestif de la muqueuse avec oedème pouvant atteindre les cordes vocales.

c - Manifestations pulmonaires :

- Dyspnée progressivement croissante, d'effort et de repos traduisant l'existence d'un bronchospasme (16), (29).
- Tachypnée.
- Une toux vive, irritative avec expectoration séro-muqueuse.
- Gêne thoracique croissante pouvant se traduire par des précordialgies pseudo-angineuses.
- Oedème aigu du poumon.
- Emphysème, par perforation de la trachée (29).

A l'auscultation, on peut noter des signes d'atteintes broncho-alvéolaires : gros râles sonores, crépitants ou sibilances diffuses.

La radiographie pulmonaire montre des images de broncho-pneumopathie aiguë ou d'oedème aigu.

L'exploration Fonctionnelle Respiratoire pratiquée traduit à ce stade un déficit global de la fonction respiratoire (16), (22).

A la vue de nos observations, on remarque que :

- *La dyspnée est le plus souvent de type inspiratoire (obs. n° 1-3-4-7-9).*
- *La muqueuse bronchique est le siège d'une inflammation étendue avec hypersécrétion muqueuse importante et de profonds remaniements cellulaires (obs. n° 2-4).*

- *L'exploration Fonctionnelle Respiratoire pratiquée sept fois dans la semaine suivant l'intoxication, révèle un syndrome restrictif. A deux reprises (obs. 2 et 6) une atteinte très importante engendre un syndrome mixte, restrictif et obstructif, associé à un trouble de la diffusion.*

Là encore, comme pour les manifestations rhino-pharyngo-laryngées, les signes cliniques et para-cliniques observés témoignent de l'action caustique et agressive du produit, due à son hydrolyse libérant de l'acide sulfurique. Celui-ci est d'autant plus agressif qu'il est à l'état naissant.

d - Manifestations digestives :

- Lors d'une inhalation :

Des nausées, des vomissements, un météorisme abdominal et une dysphagie (39), (45) peuvent s'observer.

- Lors d'une ingestion :

Les auteurs mentionnent (4) (37) :

- Petite irritation de la langue et de la gorge suivie d'une phase asymptomatique de 20 à 30 mn.
- Vomissements, hypersialorrhée et brûlures oesogastriques croissantes.
- Diarrhées et vomissements sanglants tardifs, accompagnés de douleurs épigastriques violentes.
- Perforation ou oedème de la glotte (37).

L'examen endoscopique montre une glossite, une pharyngite, une oesophagite et une gastrite avec nécrose de la muqueuse et oedème important du tissu conjonctif sous-muqueux.

e - Manifestations cutanées :

- Cyanose et hypersudation souvent accompagnées d'agitation : elles sont liées aux troubles respiratoires du malade.

- Lors d'un contact cutané (3), (4), (29) :

- La phase asymptomatique est en général plus longue : de 5 à 10 h.

- Elle est suivie d'une rougeur intense, sensation de chaleur, douleur à type de cuisson ou de brûlure, puis phlyctènes aux points de contact.
- Enfin, dans un deuxième temps, apparaît un oedème accompagné de nécrose douloureuse, le plus souvent superficielle.

Trois des malades reçoivent une projection cutanée.

L'efficacité de la décontamination est confirmée par la présence isolée d'un érythème léger avec irritation cutanée, sans aggravation ni extension des lésions chez le malade n° 8 et l'absence de lésion chez le malade n° 5. On reste cependant surpris par cette même absence chez le malade n° 2.

Si l'action corrosive du produit sur la peau ne peut être mise en doute à l'examen des observations décrites dans la littérature, l'absence de lésion dans nos observations semble confirmer, outre l'efficacité d'une bonne décontamination cutanée, une hydrolyse lente du produit.

Ainsi la molécule non dissociée pourrait ne pas être responsable des effets caustiques.

f - Manifestations neurologiques :

Sont observés :

- Des troubles de la conscience : somnolence, obnubilation, état délirant et parfois coma (3) (34).
- Vertiges et céphalées.
- Agitation et légère incoordination motrice (11).

Céphalées, agitation, obnubilation, somnolence et prostration sont retrouvées chez nos malades et suggèrent une action du produit sur le système nerveux.

Mais il ne faut point cependant minimiser l'agitation due à l'agression et l'état de calme retrouvé par le malade après une nuit d'insomnie.

g - Autres manifestations :

● Cardio-vasculaires :

Il s'agit d'une tachycardie avec tension artérielle normale ou abaissée. Cette dernière ne paraît s'observer franchement que chez les patients présentant un état de choc.

Une action directe sur la vaso-motricité ne peut être formellement retenue.

- Générales :

Elles sont plus ou moins marquées (2), (3), (5) :

- Hyperthermie d'installation rapide.
- Asthénie importante et baisse de l'état général.

- Hépto-rénales :

Si l'hépto-néphro-toxicité du produit est souvent mentionnée dans la littérature, aucun signe clinique objectif n'est relevé dans les intoxications rapportées, pas plus que chez nos malades.

B - Biologie.

Leucocytose avec polynucléose, hypoglycémie, albuminurie, hématurie microscopique, et urobilinurie sont mentionnées dans la littérature (2), (3), (5), (22), (29), (34).

Seules, deux de nos observations comportent certaines anomalies :

- *Une hyperleucocytose avec polynucléose, une hématurie, une hyperglycémie et une discrète hypocoagulabilité sont relevées dans l'observation n° 2. Malgré une atteinte hépatique certaine chez ce malade, la glycémie, les leucocytes et le compte d'Addis se normalisent lors de l'examen suivant.*
- *Une légère diminution du taux de prothrombine et une glycémie normale sont retrouvées chez le malade n° 4.*

Ces résultats fragmentaires ne permettent malheureusement pas de tirer de conclusion.

C - Diagnostic.

Le diagnostic positif repose sur :

- La soudaineté d'installation du tableau clinique, parfois précédé par des signes d'irritation oculaire et laryngée.
- L'association de troubles oculaires et rhino-pharyngo-laryngés à un tableau de bronchopneumopathie aigue.

- La notion d'exposition professionnelle et surtout d'un intervalle libre, encore faut-il que l'ouvrier connaisse le produit manipulé et ses risques !

D - Evolution.

L'évolution de l'intoxication aiguë est variable selon l'intensité des troubles observés.

1 - Dans les formes légères :

Les signes d'irritation pulmonaire et laryngée disparaissent rapidement. L'atteinte conjonctivale est par contre toujours plus longue à régresser.

2 - Dans les formes graves :

L'évolution est dominée par le risque d'oedème aigu du poumon pouvant survenir plus de 20 H. après l'exposition. Sous traitement, l'évolution est habituellement favorable, mais elle peut être mortelle (16) (40), surtout après une ingestion (4), (32), (37).

Les manifestations oculaires sont tenaces. Elles régressent le plus souvent en plusieurs jours, mais les signes fonctionnels persistent longtemps : baisse de l'acuité visuelle, conjonctivite..... jusqu'à 6 semaines, voire 3 mois (29), (34).

Les malades se plaignent d'une fatigabilité rapide à la vision, longue à disparaître. Lorsque l'intoxication est massive, les atteintes kérato-conjonctivales peuvent entraîner des opacifications cornéennes et des troubles visuels définitifs (15).

Les atteintes cutanées cicatrisent rapidement et la restitution du revêtement épidermique est complète en 15-20 jours (3) (20). Cependant, des séquelles de type rétraction peuvent parfois s'observer. : circoncision après atteinte du prépuce par des vêtements souillés (29).

L'évolution de l'atteinte des voies aériennes supérieures se fait également vers la rétrocession et la guérison est de règle même si l'atteinte initiale est intense (15) (27). Une surinfection peut survenir dans les suites de l'oedème aigu du poumon et entraîner des complications.

Notons que l'atteinte peut être plus grave, à intoxication égale, chez un sujet porteur de troubles respiratoires préalables.

D'autre part, une lassitude générale, une perte d'énergie, voire une asthénie importante peuvent persister passagèrement après une intoxication au DMS (32), (39), (45).

Chez nos malades, si les troubles oculaires régressent lentement, les complications et séquelles oculaires sont peu fréquentes et se limitent chez un patient à un oedème papillaire ayant bien régressé sous traitement mais dont on ne peut juger actuellement de l'évolution ultérieure (obs. n° 9).

Par contre, les manifestations pulmonaires semblent devoir entraîner des troubles ventilatoires sévères et des séquelles variées :

- Syndrome obstructif avec diminution de la capacité de diffusion pouvant traduire une évolution vers la fibrose pariéto-alvéolaire (obs. n° 2).*
- Syndrome restrictif (obs. n° 3).*
- Syndrome mixte, obstructif et restrictif, et tableau d'asthme séquellaire (obs. n° 6).*
- Léger syndrome obstructif (obs. n° 7)*
- Très léger syndrome restrictif (obs. n° 11).*

Si les antécédents du malade de l'observation n° 2 ne peuvent que majorer de tels troubles, il n'en est pas de même pour les autres bien qu'aucune exploration fonctionnelle respiratoire antérieure aux accidents ne permette de comparaison.

E - Traitement (4), (11), (15), (16), (20), (33), (36).

1 - Dans les formes légères :

L'éviction de l'atmosphère contaminée, un repos de courte durée et un traitement ophtalmologique symptomatique semblent suffisants.

Cependant, la difficulté d'appréciation exacte de la quantité, la forte toxicité du produit et le caractère insidieux de son action sont en faveur d'une surveillance médicale minimum de 24 H. d'autant que l'apparition retardée d'un oedème aigu du poumon est toujours possible.

2 - Dans les formes graves :

a - Traitement sur place :

- Eviction de l'atmosphère contaminée.*
- Déshabillage du sujet, dont le corps est lavé soigneusement à l'eau tiède (et non chaude, du fait de la tension de vapeur du DMS) et au savon de*

Marseille (45). Le lavage peut être continué avec une solution de bicarbonate de soude à 5 % ou encore une solution de Triéthanolamine à 5 % (47).

Le nettoyage des vêtements du malade à l'aide d'une solution ammoniacale capable de neutraliser le produit ne doit pas être oublié.

- Les yeux peuvent être lavés avec une solution alcaline : irrigation abondante avec une solution à 2 % de bicarbonate de soude (15) (16) ou bien de Triéthanolamine à 1 ou 2 % (8).

L'utilisation d'un lavage au robinet avec un jet d'eau assez doux semble être le geste le plus efficace ainsi qu'un pansement oculaire stérile, juste avant l'évacuation d'urgence sur un centre spécialisé (38).

- Repos absolu et strict
- Oxygénothérapie.
- Seul le transport en ambulance est autorisé vers un centre d'urgence adapté.

b - Traitement à l'hôpital :

- Le repos : il sera absolu.
- Traitement symptomatique :
 - Oxygénothérapie avec humidificateur bicarbonaté (sérum bicarbonaté à 2 % dans le barboteur).
 - Aérosols d'isoprénaline ou broncho-dilatateurs à effets prolongés (15).
 - Sédatifs légers pour lutter contre l'agitation (benso-diazépine). Les morphinomimétiques sont formellement proscrits.
 - Antalgiques mineurs et anti-inflammatoires par voie générale.
 - Antibiotiques pour prévenir et lutter contre le risque infectieux, surtout après un OAP.
 - Le traitement d'un oedème aigu du poumon, outre l'utilisation de corticoïdes et de diurétiques, peut faire appel à une intubation ou une trachéotomie pour ventilation assistée à pression positive intermittente.

- Les lésions oculaires :

- Examen et avis spécialisé en urgence.
- Surveillance de l'évolution des lésions cornéennes éventuelles et de l'état du fond de l'oeil.
- Traitement à base de collyres atropinique, antibiotique, cicatrisant de la cornée et pansements occlusifs selon le cas.

- Lors d'une ingestion :

Il s'agit alors de l'absorption d'un acide corrosif dont la symptomatologie est dominée par les risques de perforation, de déséquilibre hydro-électrolytique et de choc.

Une atteinte pulmonaire peut y être associée du fait de la volatilité du produit et des régurgitations possibles.

Comme pour toute ingestion de caustique, la conduite à tenir demeure discutée et ne fait pas l'objet d'une codification très précise.

IV – L'INTOXICATION CHRONIQUE.

A - Clinique.

L'intoxication chronique par le Diméthyl sulfate est beaucoup plus rare et reste très controversée.

- I - Les signes n'ont rien de spécifique. L'intoxication réalise une symptomatologie semblable à celle de la forme aiguë, mais habituellement limitée à l'irritation de l'oeil, des voies aériennes supérieures et respiratoires. Les troubles restent cependant la plupart du temps modérés.

BARTALINI et Coll. (4) rapportent le cas d'un ouvrier travaillant depuis 13 ans dans une usine qui produisait du DMS. Il accusait de temps à autre : catarrhe nasal, sécrétion bronchique matinale, larmoiement et irritation conjonctivale. Son examen clinique révèle une bronchite chronique avec emphysème pulmonaire ainsi qu'une hépatomégalie avec désordres biologiques attribués au DMS.

- 2 - D'autre part, l'intoxication chronique semble exposer, d'après les travaux de **DRUCKREY** repris par **MONVOISIN** dans sa Thèse (35), au risque de l'activité cancérogène du Diméthyl sulfate dont **MERKELBACH** évoquait déjà la possibilité en 1943 (32).

DRUCKREY (9) rapporte le cas d'un travailleur âgé de 47 ans, non fumeur, décédé d'un carcinome bronchique à petites cellules avec métastases, onze ans après exposition à des vapeurs de DMS. Une enquête devait révéler par la suite que dans la même entreprise, il y eut en l'espace de peu d'années, trois autres cas de cancers bronchiques et un quatrième de tumeur maligne pulmonaire. Dans tous les cas, l'enquête épidémiologique montre que le DMS est en cause : travail en atelier mal éclairé et mal ventilé, bronchites répétées chez les travailleurs, inflammations tissulaires au niveau des mains, lésions oculaires et carcinome à 5 cm de l'orifice des voies aériennes supérieures dans le premier cas.

D'après une communication de **YAMADA** (45), sur 172 travailleurs d'une usine japonaise fabriquant du di-chlore-di-ethyl-sulfite, 46 sont morts d'un cancer. 17 présentent un cancer des bronches et 8 un carcinome des voies respiratoires supérieures. Mais dans ce cas, il faut signaler que l'usine a fabriqué simultanément de 1937 à 1940 des dérivés arsenicaux.

B - Diagnostic.

Plus encore que dans l'intoxication aiguë, le diagnostic d'intoxication chronique est difficile aussi bien face à un tableau d'irritation oculaire et respiratoire ou de bronchopneumopathie bénigne que devant une tumeur pulmonaire.

Seule la notion d'une exposition chronique permettra de suspecter une relation de cause à effet.



C H A P I T R E V.

DISCUSSION

Ces treize intoxications récentes au DMS viennent rappeler la redoutable toxicité du produit. Si elles ne peuvent apporter de contribution décisive sur la question tant débattue du mécanisme d'action du produit, elles incitent à préciser quelques aspects concernant sa pathogénie. En outre, elles apportent la notion de risques séquellaires non négligeables, notamment pulmonaires et soulèvent le problème délicat de la cancérogénécité du produit.

1 - Mécanisme d'action :

L'hydrolyse du produit avec formation d'acide sulfurique et de méthanol est admise par la plupart des auteurs. Cependant elle s'effectue lentement et, semble-t-il, de manière incomplète. Cette lenteur, responsable d'un certain degré de concentration d'acide sulfurique dans l'air, explique l'apparition des signes d'irritation oculaire et naso-pharyngée ressentis par les malades dans un délai de 1 h.30 mn. à 2 h. après le début de l'exposition (obs. 1-6-9-10-11-12-13).

Ainsi l'atteinte oculaire et des voies aériennes supérieures serait due dans un premier temps à l'action corrosive de l'acide sulfurique "exogène". Rappelons que l'acide sulfurique agit sur les tissus en les déshydratant et en dénaturant leurs protéines (47).

Son action sur la cornée demeure cependant limitée. La coagulation immédiate des protéines qu'il occasionne, a pour corollaire le blocage de sa diffusion (8). Il entraîne des lésions d'ulcération comme ce fut le cas dans 4 de nos observations (obs. 1-4-9-10).

L'alcool méthylique "exogène" libéré par l'hydrolyse du DMS est également absorbé par voies pulmonaire et cutanée, et diffuse dans tout l'organisme très facilement (41). Par son action très importante sur les oxydations cellulaires, il peut entraîner des altérations de la vision par atteinte métabolique des cellules ganglionnaires de la rétine (15).

D'autre part, la molécule non dissociée semble être absorbée facilement par l'organisme. Si l'hydrolyse est toujours possible au contact des muqueuses humides des voies aériennes supérieures (7), la molécule transportée par voie sanguine se fixe très rapidement dans les organes (43).

Au niveau de ceux-ci, deux mécanismes peuvent entrer en jeu :

— L'hydrolyse du produit : les sulfates ont été dosés chez un malade victime d'une

intoxication mortelle. Si le dosage se révèle normal dans le sang, la teneur dans les viscères est supérieure à celle habituellement trouvée dans l'organisme (15) ;

- Par son caractère alkylant, il peut réagir “avec les protéines par les groupes carboxyl (acide glutamique, acide aspartique), par les groupes sulfhydryl (cystéine), par les groupes alpha-amino-acides terminaux ; avec les acides nucléiques, par les groupes aryl-phosphoryl primaires et secondaires et les groupes amines de type aromatiques (guanine, adénine et cytosine)” (35).

L'acide sulfurique “endogène” agit par son pouvoir oxydant et caustique. Il peut alors expliquer une augmentation de la température par son action hyperthermisante, des lésions rénales provoquées par des quantités importantes de protéines dénaturées et réabsorbées (albuminurie à minima), une acidose métabolique et des troubles du système nerveux central à type de convulsions.

L'alcool méthylique “endogène” associé à la forme “exogène” peut être responsable des troubles neurologiques à type d'ébriété, céphalées, vertiges, asthénie, somnolence.... et biologiques : acidoses, albuminurie, hématurie, leucocytose. . .

Cependant la réaction à l'agression par la molécule non dissociée se fait par les mécanismes de détoxification biochimique de l'organisme : dans le sang (catalase), dans le foie (système métabolique des substances étrangères). . ., les signes apparaissant lorsque les mécanismes sont dépassés et selon une certaine susceptibilité personnelle. “La toxicité résulte alors d'une multitude de réactions chimiques qui perturbent structure et/ou fonctionnement cellulaire, débordent les possibilités réelles, mais limitées, de captations des radicaux libres (glutathion, méthionine) par l'organisme, la décomposition par des enzymes (catalases) des peroxydes, la reconstitution des groupements sulfhydryl dénaturés.”

Enfin, les similitudes existant avec les intoxications aux Bromure et Chlorure de méthyle, notamment du point de vue neurologique laissent à penser que le radical méthyle y joue un rôle important.

2 - Evolution de l'intoxication :

Si, d'après les données de la littérature, la récupération des troubles oculaires se fait le plus souvent lentement avec persistance de manifestations fonctionnelles, notamment baisse de l'acuité visuelle, l'amélioration semble plus rapide dans nos observations (18-21 jours au maximum pour les malades 9 et 10).

Sur 4 cas d'ulcération cornéenne, l'évolution immédiate est toujours favorable, avec restitution de l'épithélium en 5-6 jours au maximum, sans surinfection, ni opacification cornéenne.

L'examen du fond d'oeil chez quatre des patients permet la découverte d'une papillite regrettant bien après traitement dans un cas, et d'une hyperhémie papillaire ayant bien évolué dans un autre.

Les résultats sont malheureusement peu significatifs sur si peu de cas, mais soulignent tout de même l'agressivité du produit pour l'oeil.

Du point de vue respiratoire, la guérison n'est pas toujours "totale même si l'atteinte initiale a été intense" (15) (27) (35) comme le montrent les troubles ventilatoires secondaires et l'état séquellaire actuel de certains des malades (2-3-6).

Cependant, les intoxications sont récentes pour certaines, et l'on ne peut conclure sur l'évolution lointaine, pas plus du point de vue respiratoire qu'oculaire.

Enfin, les troubles observés chez le malade n° 2 montrent bien que l'atteinte peut être plus grave chez un sujet porteur de troubles respiratoires préalables, et les séquelles plus importantes.

3 - *Cancérogénicité du DMS :*

MONVOISIN (35) dans sa Thèse concernant ce problème pense "qu'il est probable que le DMS agisse, comme les autres agents alkylants en altérant les molécules (acides nucléiques) indispensables à une activité cellulaire normale (métabolisme et multiplication) : point de départ du mécanisme encore ignoré de la cancérisation.

Peut être aussi, étant très irritant pour le tractus respiratoire, doit-on envisager une éventuelle action cancérogène aspécifique, due à cette propriété ?".

L'étude de la cytologie bronchique des malades 2 et 4 montre d'ailleurs l'importance des remaniements cellulaires. Cependant, si l'on observe des signes de dysplasie, il ne semble pas y avoir de signe cytologique évident de malignité.

Ainsi comme l'a dit HENSCHLER (45) : "compte tenu de la fonction d'agent d'alkylation du DMS, il faut assurément avoir à l'esprit la possibilité d'une action cancérogène de la substance étant donné que le DMS peut également alcoyler des structures biologiques. Cependant, l'état actuel de la science ne permet pas d'affirmer l'activité cancérogène, tant au niveau de l'expérimentation animale que de l'expérience professionnelle de la médecine du travail", et surtout tant que son mécanisme d'action restera mal déterminé.



C H A P I T R E VI.

PREVENTION

En raison de la très grande toxicité du Diméthyl sulfate et de l'absence de symptômes d'alarme lors de l'intoxication, des mesures sévères de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation de ce produit. Elles sont essentiellement de deux ordres : techniques et médicales.

D'autre part, sa fabrication, son utilisation, sa manipulation, son transport sont soumis à une réglementation précise.

I – PREVENTION TECHNIQUE.

A - Stockage.

Il doit s'effectuer loins des ateliers de fabrication et dans des locaux séparés, bien ventilés, à l'abri de l'humidité et des produits oxydants (36).

Le sol de ces locaux doit être imperméable et former une cuvette capable de recevoir la totalité du stock en cas de fuite et de permettre au liquide de s'écouler au dehors.

L'utilisation du produit sera interdite à l'intérieur du dépôt.

Des appareils respiratoires autonomes pour intervention d'urgence doivent être prévus à proximité immédiate des locaux, de même que des douches.

Le stockage du Diméthyl sulfate s'effectue habituellement dans des récipients ou des cuves en acier. Pour de petites quantités, des récipients en matières plastiques (polyéthylène, chlorure de polyvinyle) ou des bonbonnes en verre protégées par une enveloppe métallique peuvent être utilisées.

B - Manipulation.

Le personnel doit être averti du danger du Diméthyl sulfate, et notamment du retard dans la manifestation des troubles. Il doit connaître les mesures à prendre lors d'un accident et les précautions à respecter lors de la manipulation.

L'utilisation du DMS devrait s'effectuer uniquement en **circuit fermé**. Lorsque cela s'avère impossible (remplissage de citerne ou de fût), il est nécessaire de prévoir l'aspiration des vapeurs le plus près possible de la source d'émission en sachant qu'elles sont plus lourdes que l'air et se rassemblent dans les parties basses. Dans un local fermé, il sera important de **bien ventiler** les locaux par un flux continu et non brassant.

Les personnes appelées à manipuler le Diméthyl sulfate devront être équipées de lunettes de sécurité, de gants, de bottes et de tabliers en caoutchouc ou en chlorure de polyvinyle. Un masque à cartouche filtrante est également recommandé, mais dans des conditions bien précises. Des appareils respiratoires autonomes seront également prévus pour les cas d'intervention rapide.

Lors de fuites, le personnel doit être évacué et des opérateurs entraînés munis d'appareils respiratoires autonomes interviendront. Un règlement intérieur devra très clairement indiquer la conduite à tenir. Il sera affiché au niveau de chaque poste de travail concerné.

L'étanchéité des installations (canalisation, raccords, joints, vannes. . . .) sera vérifiée périodiquement.

Une hygiène corporelle très stricte doit être observée, notamment le nettoyage périodique des vêtements du travail. Des douches et des fontaines oculaires seront prévues dans les locaux ou bien au niveau des postes de travail où l'on manipule du DMS.

C - Valeur limite de concentration dans l'air.

Dans les locaux du stockage, mais surtout ceux de fabrication et d'utilisation, on procédera à de fréquents contrôles d'atmosphère, soit par prélèvement ponctuel avec un tube de **DRAGER**, soit par dosage continu grâce à un appareil enregistreur.

La concentration maximale autorisée aux Etats Unis pour une durée de travail de 7 à 8 h. par jour et de 40 h. par semaine est de **1 p.p.m. ou 5,2 mg/m³** (23), (30).

L'exposition aux vapeurs de DMS à 97 p.p.m. pendant 10 mn. est mortelle pour l'homme (4).

II — PREVENTION MEDICALE

Comme nous l'avons vu, les risques dûs à l'intoxication chronique ne sont pas formellement démontrés. D'autre part, malgré les résultats positifs des expérimentations animales et de l'enquête épidémiologique de **DRUCKREY** sur les cas de cancers bronchiques chez certains

travailleurs d'une usine utilisant le DMS, la cancérogénécité du produit reste discutée (35) (45).

Cependant, la très grande toxicité du DMS, sa très haute réactivité à court terme sur les systèmes pulmonaire, oculaire et cutané, incitent à faire des réserves médicales sur l'aptitude de certains sujets en cas d'exposition accidentelle.

Il est donc à déconseiller tout risque d'exposition pour les travailleurs présentant :

- Une perte totale de la vision d'un oeil.
- Une atteinte importante de l'acuité visuelle d'un ou des deux yeux.
- Une affection pulmonaire ou respiratoire chronique.
- Des lésions cutanées pré-existantes (30).

III - REGLEMENTATION.

A - Hygiène et sécurité du travail.

1 - *Dispositions générales :*

Elles sont régies par les articles suivants du Code du Travail :

- a - Article R. 232-12 :* il concerne l'évacuation et la protection face aux gazs, vapeurs, poussières . . . insalubres ou toxiques.
- b - Article R. 232-13 :* il précise les mesures générales lors de l'exécution de travaux dans les cuves, les réservoirs, . . .
- c - Article R. 232-14 :* il s'attache à la protection individuelle lorsque les mesures collectives sont impossibles.

2 - *Prévention des Incendies :*

Une série d'articles du Code du Travail concerne ce problème :

- *Articles R. 233-14 à R. 233-16* sur la classification des matières inflammables.
- *Articles R. 233-17 à R. 233-22* sur l'éclairage et le chauffage des locaux.

- *Articles R. 233-23 à R. 233-37* sur les issues et dégagements des établissements.
- *Articles R. 233-38 à R. 233-41* sur les moyens de lutte contre l'incendie.

ainsi que le décret n° 60-295 du 28 Mars 1960 et l'Arrêté du 18 Juin 1963 portant règlement sur le matériel électrique utilisé dans les atmosphères explosives.

Le Diméthyl sulfate n'est pas très inflammable puisque son point éclair en coupelle fermée est à 83,3°C, mais il peut réagir vivement avec les produits oxydants et l'ammoniaque. Les agents d'extinction préconisés sont alors : l'eau pulvérisée, l'anhydride carbonique, les mousses et les poudres (36).

3 - *Maladie de caractère professionnel :*

Le DMS est inscrit sur la liste annexée au décret n° 63-865 du 3 Août 1963 relatif à l'application de l'article L.500 du Code de la Sécurité Sociale prévoyant la déclaration obligatoire pour tout docteur en médecine qui peut en avoir connaissance, de toute maladie ayant un caractère professionnel.

4 - *Travaux interdits :*

Le DMS est soumis à l'article R. 234-16 du Code du Travail concernant l'interdiction d'exposer les jeunes travailleurs âgés de moins de 16 ans à certains travaux.

B - *Protection de voisinage et transport.*

1 - *Protection de voisinage :*

Les usines utilisant ou fabriquant le DMS sont soumises à la législation et réglementation des établissements dangereux, insalubres ou incommodes.

Trois notes concernent les dépôts de DMS, de DMS et d'alcools, et les ateliers où l'on emploie le DMS.

2 - *Transport :*

Selon le mode de transport envisagé, il existe une série de textes et de règlements particuliers (36) :

- Transport par chemin de fer, par voies de terre et par voies de navigation intérieure.

- Transport et manutention dans les ports maritimes.
- Transport par air.
- Transport par mer.
- Transport international par voie ferrée.
- Transport international par route.

IV – DISCUSSION.

Les circonstances étiologiques des intoxications décrites dans ce travail illustrent bien le problème lié aux “recommandations” sur la prévention citées précédemment et surtout à leur application.

- 1 - Les accidents se produisent le plus souvent lors de manipulation du produit ou au cours de rupture de conduite et de fuite (76,92 % dans nos observations).

Les mesures de prévention technique et de réglementation sont en général satisfaisantes, mais le type d'usine concernée retentit fâcheusement sur leur application, notamment au niveau des petites entreprises où le produit est manipulé et utilisé apparemment sans précautions particulières.

Mais plus que les règlements, c'est leur connaissance et leur interprétation qui s'avèrent en général défectueuses. En effet, une entreprise utilisant ou fabriquant des produits chimiques est parsemée d'interdictions, de “têtes de mort”, de consignes et mesures de sécurité dont toute la signification est comprise par l'ingénieur et le chimiste, mais très rarement par l'ouvrier qui n'en connaît pas l'ampleur exacte. Celui-ci s'est “habitué” à travailler au sein de ce danger, et son ignorance l'expose plus que tous à ces risques.

Les observations 1-7-8-10-11-12-13 sont des exemples de cette méconnaissance du danger et des risques du produit manipulé : affolement de SER. . . Christian (obs. n° 8) devant la lecture de la fiche technique du DMS ; “Jamais je ne me serai attendu à ce qui allait m'arriver” nous déclare PUT. . . Etienne (obs. n° 7). Cette connaissance n'est-elle pas un droit pour le travailleur ?

Cependant, les consignes de sécurité existent, et elles doivent être appliquées. Ce n'est pas le cas dans les observations n° 1 (pas de lunette, rejet du masque), n° 2 (pas de masque), n° 3 et 4 (pas de protection) et n° 9 (pas de masque). En outre, ce dernier ne devait pas employer de l'air comprimé pour monter le DMS dans la

cuve à réaction ; l'opération, il est vrai, devait être terminée pour une certaine heure ! . . .

Là encore, une meilleure connaissance du risque n'eut-elle pas évité ce défaut de protection et cette inobservation des consignes de sécurité ? . Ne représente-t-elle pas une meilleure participation de l'ouvrier à son travail, "en particulier pour qu'il comprenne la nécessité d'être astreint à une surveillance médicale très prolongée, de manière à le motiver sans l'alarmer inutilement" (35).

- 2 - Si de constantes améliorations, fruits de longues recherches, ont été apportées à la protection du travailleur, le problème ne semble pas complètement résolu pour le DMS. Il suffit pour s'en convaincre d'examiner les données suivantes.

Les appareils de protection respiratoire peuvent être (24) :

- Des masques à cartouches filtrantes, mais dont l'utilisation doit être de courte durée dans une atmosphère suffisamment oxygénée. La cartouche n'est qu'un filtre incapable de fournir l'oxygène nécessaire à la respiration, d'où le risque d'asphyxie en atmosphère confinée.
- Des appareils respiratoires autonomes qui, s'ils assurent une bonne protection quelle que soit l'atmosphère, sont plus employés pour les opérations de sauvetage que pour le travail à un poste donné.
- Des appareils à adduction d'air offrant une protection totale, mais une mobilité médiocre et une certaine vulnérabilité due au flexible.

Les lunettes de protection sont de plusieurs types : lunettes à branche ou à masque, les écrans faciaux et les cagoules (8). Face aux gaz, vapeurs et projections de liquide, les lunettes-masques et surtout les cagoules sont les plus efficaces.

Mais les observations 2 et 9 (troubles oculaires graves malgré le port de lunettes de protection de type non précisé) montrent leur relative insuffisance et soulignent l'importance du problème.

En ce qui concerne les vêtements de protection (gants, combinaisons, bottes. . .) il est intéressant de relever les expériences rapportées par THIESS et GOLDMANN (45). Ils montrent que le DMS peut traverser trois types de gants de sécurité au bout de 6-7 h. dans sa phase liquide et 30 mn. dans sa phase vapeur.

Ainsi dans le deuxième cas rapporté, on peut penser que le DMS ait diffusé à travers les vêtements de protection, mais il reste curieux que l'on n'ait pas relevé de signes d'irritation cutanée.

Efficaces dans une certaine mesure, astreignantes et peu commodes d'autre part, l'ensemble de ces règles n'apporte qu'une protection relative, mais non absolue.

Ainsi, dans cette prévention de l'accident, la prévention médicale garde un rôle important. Elle se doit d'éviter l'exposition de sujets plus fragiles que d'autres, notamment aux antécédents pulmonaires, oculaires et/ou cutanés facteurs d'aggravation lors d'une exposition, comme il eut été souhaitable. pour CRE. . . Louis (observation n° 2).

On se rend compte dès lors de l'importance de la médecine du travail et du rôle du médecin du travail lors de la visite d'embauche et du certificat d'aptitude.

Lui seul est capable d'évaluer le risque encouru qui résulte des éléments suivants : aptitude physique du travailleur, connaissance des conditions de travail et des caractéristiques du produit manipulé.



C O N C L U S I O N S

- 1 - Le Dimethyl sulfate ou DMS, principalement utilisé comme agent de méthylation en synthèse organique, est un ester des plus dangereux.
- 2 - Malgré un certain nombre d'intoxications humaines, mais le peu d'expérimentations animales, ses mécanismes d'action demeurent en partie inexpliqués.
- 3 - Le caractère insidieux de l'atteinte, la haute réactivité du produit sur la peau et les muqueuses oculaires, digestives et de tout l'arbre respiratoire sont connus de tous depuis fort longtemps. Les observations rapportées montrent les graves complications et séquelles oculaires, et surtout pulmonaires qu'il est susceptible d'occasionner.
- 4 - Bien qu'il fasse partie du groupe des alkylants qui sont en règle de puissants cancérrogènes, qu'il puisse également catalyser des réactions biologiques, son activité cancérogène peut difficilement être affirmée dans l'état actuel de nos connaissances.
- 5 - Par conséquent, la prévention et la surveillance médicale des travailleurs ne peuvent être que renforcées, en tenant compte en outre de leur information.

Le Président de la Thèse

Professeur L. ROCHE

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 17 Mars 1977

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.

Vu, le Directeur l'Unité ALEXIS CARREL

Professeur R. MORNEX

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

I – EN REFERENCE DANS LE TEXTE

- 1 - ADAMS P.H. and CRIDLAND B.
The effect of fumes of di-methyl sulfate on the eye.
Ophthalmoscope - 1910, 8, p. 717-718
- 2 - ANTONIOLI E.
Un caso di intossicazione da dimetilsolfato.
La Medicina del Lavoro - 1942, 20, 7-8, p. 138-141
- 3 - BALAZS J.
Dimethylsulfat-Vergiftung.
Sammelung von Vergiftungsfällen - 1934, 5, A 414, p. 47-50
- 4 - BARTALINI E., MARIANI L. et VAGGI L.
L'intossicazione da dimetil-solfato.
La Medicina del Lavoro - 1957, 48, 5, p. 329-335
- 5 - BRINA A.
Due casi di intossicazione da solfato dimetilico.
La Medicina del Lavoro - 1946, 37, p. 225-228
- 6 - BROWNING E.
Dimethyl Sulfate, in Toxicity and metabolism of industrial solvents - Elsevier Publishing Company - New York - USA (1965) - p. 713-721
- 7 - CASARETT L.J. and DOULL J.
Dimethyl Sulfate, in Toxicology : the basic Science of poisons - Macmillan Publishing Company - New York - USA (1975) - p. 70, 204, 335.
- 8 - DORRER A.
Les brûlures oculaires, accidents du travail. Conséquences, prévention et traitement d'urgence.
Thèse Médecine Strasbourg, 1976, 80 p.
- 9 - DRUCKREY H., PREUSSMANN R., NASHED N. and IVANKOVIC S.
Carcinogene alkylierende Substanzen - I-Dimethylsulfat, carcinogene Wirkung an Ratten und wahrscheinliche Ursache von Berufskrebs.
Zeitschrift für Krebsforschung - 1966, 68, p. 103-111

10 - DUMAS J. et PELIGOT E.

Le Sulfate neutre de méthyle.

Annales de Chimie et Physique - 1835, 58, p. 5-74

11 - DUVERNEUIL M.G.

A propos de 2 cas d'intoxication par le dimethylsulfate.

Archives des Maladies Professionnelles - 1957, 18, 3, p. 306-307

12 - EFTHYMIU T.

L'intoxication par le dimethyl-sulfate.

Thèse Médecine Paris, 1961, 57 p.

13 - ERDMANN P.

Ueber Augenveränderungen durch Dimethyl-sulfat.

Archiv für Augenheilkunde - 1909, 62, p. 178-227.

14 - FAIRHALL L.T.

Dimethyl Sulfate, in Industrial toxicology - 2 nd edition - Williams and Wilkins Compagny - Baltimore - USA (1969) - p. 226-227 -

15 - FOURNIER E.

Sulfate de diméthyle, dans l'Encyclopédie de Médecine, d'Hygiène et de Sécurité du Travail- Vol. I - Bureau International du Travail Ed. - Genève - SUISSE (1973) - p. 533-534.

16 - GAUTHIER M., FOURNIER E., GERVAIS P., GORCEIX A. et EFTHYMIU T.

Deux observations d'intoxication par le sulfate de diméthyle.

Archives des Maladies Professionnelles - 1960, 21, 12, p. 744-746.

17 - GHIRINGHELLI L., COLOMBO U., et MONTEVERDE A.

Osservazioni in animali da esperimento sulla tossicità del dimetilsolfato.

La Medicina del Lavoro - 1957, 48, 11, p. 634-641

18 - GHIRINGHELLI L. et SIRONI G.

Dimetilsolfato e catalasi.

La Medicina del Lavoro - 1958, 49, 11, p. 690-693.

19 - GRIGNARD V., DUPONT G. et LOCQUIN R.

Sulfate neutre de méthyle, dans le Traité de Chimie Organique - Tome IX - Masson Ed. - Paris - FRANCE (1939) - p. 776-777

20 - GROSZ S. de

Dimethyl-sulfate poisoning in relation to ophthalmology.

American Journal of Ophtalmology - 1937, 20, p. 700-707.

21 - GUYOT J. et SIMON L.J.

Action de l'anhydride sulfurique et de l'oleum sur l'alcool méthylique - Préparation du sulfate diméthylique.

Comptes Rendus à l'Académie des Sciences - 1919, 169, p. 795-797.

22 - HASWELL R.W.

Dimethyl sulfate poisoning by inhalation.

Journal of Occupational Medicine - 1960, 2, p. 454-455.

23 - Institut National de Recherche et de Sécurité

Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air.

Note n° 884-74-74 - Cahier de notes documentaires, 20 p.

24 - Institut National de Recherche et de Sécurité

Port des appareils de protection respiratoire dans les usines chimiques

Note 989-81-75 - Cahier de notes documentaires, 5 p.

25 - International Technical Information Institute

Dimethyl sulfate, in Toxic and hazardous : industrial chemicals safety manual - I.T.I.I.

Publisher - Tokyo - JAPAN (1975) - p. 192-193 -

26 - KIRK-OTHMER D.F.

Sulfuric and sulfurous esters, in Encyclopedia of Chemical Technology - Vol. 19 - Interscience Publishers - (1969) - p. 487 - 495.

27 - LAFARGE R.

Les Oedèmes pulmonaires d'origine non cardiaque.

Thèse Médecine Lyon, 1975.

28 - LEVAILLANT R.

Nouveau mode d'obtention des éthers sulfuriques neutres.

Comptes Rendus à l'Académie des Sciences - 1928, p. 234-236.

29 - LITTLER T.R. and Mc CONNELL R.B.

Dimethyl sulfate poisoning.

British Journal of Industrial Medicine - 1955, - 12, p. 54-56

30 - Manufacturing Chemists Association

Dimethyl sulfate.

Chemical safety data sheet S.D-19-Washington - USA (Revised 1966) - 14 p.

31 - MERCK E.

DRP 237-572 - 1899 (Brevet)

32 - MERKELBACH O.

Dimethylsulfat - Vergiftung

Schweizerische Medizinische Wochenschrift - 1943, 16, p. 481-483

33 - MOESCHLIN S.

Dimethyl Sulfate, in Poisoning : diagnosis and treatment - Grune and Stratton -
New York - USA (1965) - p. 198-200 -

34 - MOHLAU F.D.

Report of two cases of di-methyl-sulfate poisoning.

Journal Industrial of Hygien - 1920, 2, p. 238-240.

35 - MONVOISIN J.

Le sulfate de diméthyle est-il cancérogène ?

Thèse Médecine Paris, 1975.

36 - MOREL C., CAVIGNEAUX A. et PROTOIS J.C.

Sulfate de diméthyle.

Notes documentaires de l'Institut National de Recherche et de Sécurité - Edition révisée
1975 - Fiche n° 78 - 4 p. (16 Références).

37 - NIDA S. Von

Tödliches Glottisödem nach Dimethylsulfat - verätzung der oberen Verdauungswege

Klinische Wochenschrift - 1947, 24/25, 39/40, p. 633-634

38 - PAUPER-RAVAULT M.

Les manifestations oculaires d'origine toxique.

Cahiers Médicaux Lyonnais - 1969, 45, 6, p. 625-631

39 - ROCHE L., ROBERT J.M. et PALIARD P.

Intoxication collective par le sulfate de diméthyle.

Archives des Maladies Professionnelles - 1962, 23, 6, p. 381-393

40 - ROSEMAN R. und GRILL W.

Toxicology of dimethyl sulfate.

Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz - 1952, 2, p. 72

41 - ROUZIOUX J.M., DUCLUZEAU R. et LERY N.

Alcool méthylique.

Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris, Intoxications - 2-1976, 16047 C-10

42 - STROTHMANN H.

Über Vergiftungen mit Dimethylsulfat.

Klinische Wochenschrift - 1929, 8, 11, p. 493-496

43 - SWANN P.F.

The rate of breakdown of methyl methane-sulfonate, dimethyl sulfate and N-methyl-N-nitrosourea in the rat.

Biochemical Journal - 1968, 110, p. 49

44 - SWANN P.F. and MAGGE P.N.

Nitrosamine-induced carcinogenesis. The alkylation of nucleic acids of the rat by N-methyl-N-nitrosourea, dimethyl nitrosamine, dimethyl sulphate and methyl methanesulphonate

Biochemical Journal - 1968, 110, p. 38-47

45 - THIESS A.M. et GOLDMANN P.J.

Arbeitsmedizinische Fragen im Zusammenhang mit der Dimethylsulfat - Intoxikation (Beobachtungen aus 30 Jahren in der BASF)

Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz - 1968, 18, 7, p. 195-204.

46 - ULLMANN F.

Enzykl. der techn. Chem. - 2 nd edition - Urban und Schwarzenberg - BERLIN (1928) - 1, p. 238.

47 - VALLAUD A. et SALMON P.

L'acide sulfurique et ses dangers.

Edition de l'I.N.S. - Paris - FRANCE (1957) - 179 p.

48 - WACHTEL C.

Über die Wirkung ätzender Ester.

Zeitung für experimentelle Pathologie und Pharmakologie - 1920, 20, p.1-18

49 - WEBER S.

Ueber die Giftigkeit des Schwefelsäure - dimethylesters (Dimethylsulfates) und einiger verwandter Ester der Fettreihe.

Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie - 1902, 47, p. 113-127.

II – AUTRES PUBLICATIONS CONSULTEES

1 - AEBY J.

Sulfate de méthyle, dans Marchandises dangereuses et autres - 4 th edition - Lloyd Anverso Ed. - Anvers - Pays-Bas (1955) p. 523

2 - ARENA J.M.

Dimethyl Sulfate, in Poisonning : toxicology, symptoms, treatments - Charles C. Thomas Publisher - Springfield - USA (1974) - p. 195

3 - Association of Casualty and Surety Companies

Dimethyl Sulfate.

Chemical hazards information series C-53- New York - USA (Avril 1954).

4 - BODENSTEIN J.

The local effect of dimethylsulfate

Wiener klinische Wochenschrift - 1921, 34, 19, p. 229

5 - BOURRINET P.

Les constantes biologiques au cours de l'intoxication aigüe par les monoalcools aliphatiques. Produits et problèmes pharmaceutiques - 1965, 20, 2, p. 81-83.

6 - BROOKES V.J.

Dimethyl sulfate, in Poisons : properties, chemical identification, origin and use - R.E. Krieger Publishing Company - New York - USA (1975) - p. 169

7 - DEICHMANN W.B. and GERARDE H.W.

Dimethyl Sulphate, in Symptomatology and Therapy of toxicological emergencies - Academic Press Publishing - New York - USA (1964) - p. 163, 536.

8 - DERVILLEE P., DERVILLEE E. et DOIGNON J.

Dérivés chlorés des hydrocarbures de la série grasse.

Encyclopedie Médico-chirurgicale, Paris, Intoxications - 1-1968, 16046 E-10

9 - DESOILLE H.

Dérivés carboxylés.

Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris, Intoxications - 10-1961, 16048 B-10.

10 - DOČOVSKI D.N.

Profesionalno otravjane s dimetilsulfat -

Vătrešni Bolesti - 1965, 4, 2, p. 280-283.

11 - FABRE R., TRUHAUT R., REGNIER M.T.

Sulfate de diméthyle, dans Traitement d'urgence des intoxications - G Doin Ed. - Paris - FRANCE (1957) - p. 150-151.

12 - FASSETT D.W.

Dimethyl Sulfate, in Industrial Hygiene and toxicology - Vol. II, 2 nd edition - Interscience Publishers - New York - USA (1962) - p. 1927-1930

13 - GRANT M.W.

Dimethyl sulfate, in Toxicology of the eye - Charles C. Thomas Publisher - Springfield - USA (1962) - p. 186-189

14 - HAMILTON A. and HARDY H.L.

Alkyl esters of sulfuric acid in Industrial Toxicology - 3 th edition - Publishing Sciences Group, Inc - Massachusetts - USA (1974) - p. 314-315.

15 - Imprimerie Nationale.

Notice clinique et thérapeutique des lésions causées par les gazs de combat - J. 33502-37

16 - International Agency for Research on Cancer

Dimethyl Sulfate.

Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to man - 1974, 4, p. 271-276.

17 - LAUWERYS R.R.

Dimethylsulfate, dans Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles. DUCULOT Ed. - Gembloux - BELGIQUE (1972) - p. 305,306,324,325,505.

18 - MAZEL P., BOURRET J. et ROCHE L.

Bromure de méthyl.

Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris, Intoxications - 5-1949, 16023 B

19 - MAZEL P. et ROBIN P.

Les gazs de guerre - Etude clinique et thérapeutique.

Le Journal de Médecine de Lyon - 1938, p. 689-702.

20 - MICHAUX P.

Dérivés bromés et iodés de la série grasse.

Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris, Intoxications - 1-1975, 16046 M-10

21 - NEBELUNG W.

Acute dimethyl sulfate poisoning.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene - 1957, 15, p. 581

- 22 - OETTINGEN W.F. Von
Dimethylsulfate, in a guide to clinical diagnosis and treatment - W.B. Saunders Compagny - Philadelphia - USA (1958) - p. 339-340
- 23 - POULIQUEN Y.
Les brûlures de la cornée.
Clin. Ophtal. - 1972, 5, p. 27-40
- 24 - SAPPINGTON C.O.
Dimethyl Sulfate, in Essentials of industrial health - J.B. Lippincott Compagny - Philadelphia USA (1943) - p. 221.
- 25 - SAVIE S.
Augenverletzungen durch Einwirkung von Dimethylsulfat.
Klinische Monatsblatt Augenheit - 1971, 159, p. 221-223.
- 26 - SAX N.I.
Dimethyl Sulfate, in Dangerous properties of industrial materials - Reinhold Publishing Corporation - New York - USA (1957) - p. 626.
- 27 - SENN H.E.
Hornhautveränderungen nach Dimethylsulfat verätzung.
Ophthalmologica - 1945, 110, p. 307-308.
- 28 - STERN H.J.
Conjonctivitis due to exposure to dimethyl-sulfate
British Journal of Ophtalmology - 1947, 31, p. 373-375
- 29 - TARA S.
A propos du sulfate de methyle.
Archives des Maladies Professionnelles - 1955, 16, p. 368-369
- 30 - TARA S., CAVIGNEAUX A. et DELPLACE Y.
Accidents oculaires par sulfate de methyle.
Archives des Maladies Professionnelles - 1954, 15, 4, p. 291-292
- 31 - TREDT H.J.
Dimethylsulfat intoxicationen.
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung - 1964, 58, 17, p. 984-985
- 32 - WEIL E.
Sulfate de dimethyle, dans Elements de toxicologie industrielle - Masson Ed. - Paris - FRANCE (1975) - p. 19, 82, 104, 106, 109, 243, 308.
- 33 - WINTERNITZ M.C.
Collected studies on the pathology of war gaz poisoning - Yale University Press - New Haven - USA (1920).

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	2
CHAPITRE I – TOXICOLOGIE ANALYTIQUE DU DIMETHYL SULFATE.	4
I - NOMENCLATURE – FORMULE	4
A - Nomenclature	4
B - Formule chimique	4
II - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	4
A - Propriétés physiques	4
1 - Odeur - Saveur	4
2 - Caractéristiques physiques	5
3 - Solubilité	5
B - Propriétés chimiques	5
III - METHODES DE FABRICATION	6
A - A partir de l'alcool méthylique.	6
B - A partir de l'oxyde de méthyle.	7
IV - METHODES DE DETECTION ET DETERMINATION DANS L'AIR	8
V - UTILISATION ET PRODUCTION	8
A - Utilisation	8
B - Production	9
CHAPITRE II – TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE	10
I - L'INTOXICATION AIGUE CHEZ L'ANIMAL	10
A - Etude clinique, biologique et biochimique	10
1 - Etude clinique	10

2 - Etude biologique	11
3 - Etude biochimique	12
4 - Dose létale 50 chez l'animal	12
B - Etude nécropsique	12
1 - Etude macroscopique	13
2 - Etude microscopique	13
II - L'INTOXICATION CHRONIQUE CHEZ L'ANIMAL	13
1 - Injection sous-cutanée chez le rat	14
2 - Injection intra-veineuse chez le rat	14
3 - Inhalation chez le rat	14
CHAPITRE III – OBSERVATIONS CLINIQUES	16
Observation 1	17
Observation 2	18
Observation 3	26
Observation 4	28
Observation 5	32
Observation 6	34
Observation 7	38
Observation 8	41
Observation 9	42
Observation 10	46
Observation 11	49
Observation 12	50
Observation 13	51
CHAPITRE IV – TOXICOLOGIE CLINIQUE	58
I - PHYSIO-PATHOLOGIE	58
II - ETIOLOGIE DES INTOXICATIONS	59
III - L'INTOXICATION AIGUE	60
A - Clinique	60
1 - Latence d'action	60
2 - Les formes légères	61
3 - Les formes graves	61

<i>a - Manifestations oculaires</i>	61
<i>b - Manifestations rhino-pharyngo-laryngées</i>	62
<i>c - Manifestations pulmonaires</i>	63
<i>d - Manifestations digestives</i>	64
<i>e - Manifestations cutanées</i>	64
<i>f - Manifestations neurologiques</i>	65
<i>g - Autres manifestations.</i>	65
 B - Biologie	66
C - Diagnostic	66
D - Evolution	67
1 - Dans les formes légères	67
2 - Dans les formes graves	67
E - Traitement	68
1 - Dans les formes légères	68
2 - Dans les formes graves	68
<i>a - Traitement sur place</i>	68
<i>b - Traitement à l'hôpital.</i>	69
 IV - L'INTOXICATION CHRONIQUE	70
A - Clinique	70
B - Diagnostic	71
 CHAPITRE V — DISCUSSION	72
1 - Mécanisme d'action	72
2 - Evolution de l'intoxication	73
3 - Cancérogénécité du DMS	74
 CHAPITRE VI — PREVENTION	75
I - PREVENTION TECHNIQUE	75
A - Stockage	75
B - Manipulation	75
C - Valeur limite de concentration dans l'air	76
II - PREVENTION MEDICALE	76

III - REGLEMENTATION 77

 A - Hygiène et Sécurité du travail 77

 1 - Dispositions générales 77

 2 - Prévention des incendies 77

 3 - Maladie de caractère professionnel 78

 4 - Travaux interdits 78

 B - Protection de voisinage et transport 78

 1 - Protection de voisinage 78

 2 - Transport 78

IV - DISCUSSION 79

CONCLUSIONS 82

BIBLIOGRAPHIE 83



